

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. Tilo Kircher

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Psychophysiologische Untersuchungen zum tonischen Hitzeschmerzmodell

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Esther Wiencke aus Hirschau
Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 27.10.2011.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. M. Huber

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Geldner

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	6
2.1 Schmerz allgemein	6
2.2 Schmerzentstehung: Neuroanatomie und Neurophysiologie	8
2.2.1 Nozizeptoren.....	8
2.2.2 Schmerzleitung	8
2.2.2.1 Nozizeptor und primär afferentes Neuron	8
2.2.2.2 Rückenmark und Schmerzverarbeitung.....	8
2.2.2.3 Aszendierende nozizeptive Rückenmarksbahnen	11
2.2.2.4 Thalamus	12
2.2.2.5 Kortex	13
2.2.2.6 Absteigende spinale Hemmsysteme	13
2.3 Stand der Forschung	18
2.3.1 Vor- und Nachteile der verschiedenen Stimulationsmodelle	18
2.3.2 Herzratenanalyse.....	22
2.3.3 Zusammenhang von Schmerz und Herzratenvariabilität.....	28
3 Methode	29
3.1 Versuchspersonen	29
3.2 Untersuchungsablauf	30
3.3 Apparatur und Prozedere	34
3.3.1 Schwellenbestimmung für thermische Stimulation	34
3.3.2 Thermische Stimulation.....	35
3.4 Fragebogeninstrumente	35
3.4.1 Fragebögen vor Beginn der eigentlichen Versuchsdurchführung	35
3.4.2 Ratingskala während der eigentlichen Versuchsdurchführung	36
3.5 Aufnahmetechnik und Datenverarbeitung	36
3.6 Statistische Auswertungen der Daten	39
3.6.1 Kolmogorov-Smirnow-Test.....	39
3.6.2 Univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung	40
4 Ergebnisse	41
4.1 Subjektive Werte	41
4.1.1 Einfluss der Stimulation auf die Bewertung der Empfindungsintensität....	41
4.1.2 Einfluss der Stimulation auf die Bewertung der Empfindungsaversivität...	42
4.2 Ergebnisse der Herzratenanalyse	44
4.2.1 Einfluss der Stimulation auf die mittlere Herzrate (ms) (HF2)	44
4.2.2 Einfluss der Stimulation auf den Mittelwert des Minimums der Herzfrequenz (BpM) (HF6)	46

4.2.3 Einfluss der Stimulation auf die Mittelwerte der Hochfrequenz-Bandleistung (HF14)	47
4.2.4 Zusammenfassung nicht signifikanter Ergebnisse.....	48
5 Diskussion.....	49
5.1 Subjektive Daten: Intensitäts- und Aversivitätsratings	50
5.1.1 Einfluss der Erwartungshaltung.....	52
5.1.2 Einfluss der Raumtemperatur	53
5.1.3 Einfluss von Geschlecht	53
5.1.4 Einfluss des Blutdrucks	54
5.1.5 Einfluss des Alters	54
5.2. Physiologische Daten: Herzratenanalyse und Respiration	54
5.2.1 Einfluss der Stimulation auf das mittlere RR-Intervall (ms) (HF2)	54
5.2.2 Einfluss der Stimulation auf den Mittelwert des Minimums der Herzfrequenz (BpM) (HF6).....	55
5.2.3 Einfluss der Stimulation auf die Mittelwerte der Hochfrequenz-Bandleistung (HF14).....	56
6 Zusammenfassung	57
6.1 Fragestellung	57
6.2 Methoden	57
6.3 Resultate	58
6.4 Ausblick.....	59
7 Literaturliste	60
8 Anlagen	64
8.1 Bf-S.....	65
8.2 B-L.....	67
8.3 D-S.....	69
8.4 BDI	69
8.5 MPI	69
8.6 Numerische Ratingskala	69
9 Anhang.....	69
9.1 Lebenslauf	69
9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	69
9.3 Danksagung	69
9.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Schmerzintensität.....	42
Tabelle 2: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Schmerzaversität.....	44
Tabelle 3: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Mittelwerte des RR-Intervalls	45
Tabelle 4: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Mittelwerte des Min 2 (BpM).....	46
Tabelle 5: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Mittelwerte der HF-Bandleistung	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht der verschiedenen Schmerzkomponenten und ihres Zusammenspiels (aus: Mense, 2004).....	7
Abbildung 2:	Nozizeptive Verschaltung im Rückenmark (aus: Schmidt, Thews, Physiologie des Menschen, Thieme Verlag, 1997)	9
Abbildung 3:	Nozizeptive Erregungsübertragung durch Glutamatrezeptoren (Meßlinger, 2002):.....	11
Abbildung 4:	Übersicht der nozizeptiven Reizleitung zum Gehirn (aus: Schmidt, Thews, Physiologie des Menschen, 1997).....	13
Abbildung 5:	Absteigende Schmerzhemmung (aus: Schandry, Biologische Psychologie, 2003)	17
Abbildung 6:	Der Einfluss der autonomen Regulation auf Ionenkanäle und die damit einhergehenden Veränderungen der Sinusknotenaktivität (aus Sztajzel 2004).....	23
Abbildung 7:	Signal der Herzratenvariabilität (aus: Pieper, 1995)	24
Abbildung 8:	Frequenzanalyse (siehe Pieper, 1995)	25
Abbildung 9:	Frequenzdomänen der Herzratenvariabilität in der Kurzzeitanalyse (aus: Task Force of the European Society of Cardiology, 1996)	27
Abbildung 10:	Anlage der Thermode zentral im Bereich der Stimulationsorte (weiss) zur Schmerzschwellenbestimmung (rot)	31
Abbildung 11:	Schema der experimentellen Untersuchung	33
Abbildung 12:	Numerische Werte des Intensitätsratings für Schmerz in den ersten fünf Minuten der thermischen Stimulation	42
Abbildung 13:	Numerische Werte des Aversitätsratings für Schmerz in den ersten fünf Minuten der thermischen Stimulation	43
Abbildung 14:	Werte des mittleren RR-Intervall für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz in den ersten fünf Minuten der Versuchsdurchführung.....	45
Abbildung 15:	Mittelwerte der minimalen Herzfrequenz Min 2 (Bpm) für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz in den ersten fünf Minuten der Versuchsdurchführung	46
Abbildung 16:	Mittelwerte der HF-Bandleistung für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz in den ersten fünf Minuten der Versuchsdurchführung.....	47

1 Einleitung

Schmerz ist ein komplexes Geschehen, das den Charakter eines Warn- und Leitsignals einnimmt und sich aus verschiedenen Komponenten zusammen setzt. Diese beinhalten sensorische, affektive, vegetative, noxische und motorische Anteile, welche alle in die kognitive Komponente einfließen. Diese bewertet die Empfindungen und vergleicht sie mit vorausgegangenen Schmerzerfahrungen.

Eine veränderte Schmerzwahrnehmung ist eine häufige klinische Auffälligkeit bei Patienten mit psychischen, hierbei v.a. affektiven Störungen (Lautenbacher et al., 1995). Dennoch ist die aktuelle Studienlage hinsichtlich eines pathophysiologischen Erklärungsmodells unbefriedigend.

Ziel zahlreicher Studien war es die individuellen Unterschiede der Schmerzantwort zu erforschen. Hierbei sollten die entscheidenden Faktoren, welche die kognitive, affektive und physiologische Beurteilung beeinflussen, erfasst werden (z.B. Chen et al., 1988; Lautenbacher et al., 1995, Rainville et al., 1992).

Um potentielle Wirkmechanismen und Wirkmediatoren zu differenzieren, benötigt es eine mehrdimensionale Betrachtung, sowohl psychometrisch psychopathologisch als auch psychophysiologisch.

Als Untersuchungsverfahren wurden hierbei experimentelle tonische Schmerzmodelle verwendet, welche durch reproduzierten tonischen Schmerz dem klinisch relevanten Schmerz am nächsten kommen. Diese Messverfahren ermöglichen es, dass klinisch relevante, d.h. über mehrere Minuten andauernde Schmerzzustände erzeugt werden können, welche alle bereits oben erwähnten Komponenten beinhalten. Da die so erzeugten Schmerzzustände experimentell gut kontrollierbar sind, können sie den Probanden ohne Bedenken zugemutet werden.

In den bisherigen Studien wurden für die Gewinnung der Daten folgende Modelle verwendet: Die „Ischemic Exercise“, die „Electric Shocks“ sowie der „Cold Pressor Test“ und das „Tonic Heat Pain Model“.

Das am meisten verwendete tonische Schmerzmodell ist der Cold Water Pressor Test (CWPT), bei dem beide Hände sowie die Unterarme in eiskaltes Wasser getaucht werden. Dieses experimentelle Modell eignet sich, da es standardisiert und einfach anwendbar ist, sehr gut um den Effekt tonischer Schmerzen zu simulieren. Da jedoch schon minimale Temperaturunterschiede zu signifikanten Änderungen in den Testergebnissen führen können, muss bei der Durchführung durch regelmäßiges Umrühren verhindert werden, dass sich das Wasser um den Arm herum erwärmt. Studien ergaben, dass schon geringe Temperaturschwankungen von 2°C das Schmerzempfinden und die Toleranzzeit drastisch verändern können (Mitchell et al., 2004).

Seinen Namen erhielt der CPWT durch die Tatsache, dass bei seiner Anwendung der Blutdruck der Probanden ansteigt. Studien haben ergeben, dass der Kälteschmerz durch eine Aktivierung von Nozizeptoren der Hautvenen vermittelt wird (Klement und Arndt, 1992). Bei der vaskulären Reaktion zeigten sich interindividuelle Unterschiede: Es konnte zwischen einer schmerztoleranten und einer schmerzsensitiven Gruppe differenziert werden. Die schmerztolerante Gruppe tolerierte den gesamten Versuch, ohne den Arm aus dem Eiswasser nehmen zu müssen, wohingegen die schmerzsensitiven Probanden den Arm schon nach spätestens 60 Sekunden aus dem Wasser nehmen mussten (Chen et al., 1989; Handwerker und Kobal, 1993). Man könnte die beiden Gruppen beispielsweise auch als „vasoreaktiv“ und „nicht vasoreaktiv“ benennen. Dieses Phänomen kann unter allen tonischen experimentellen Schmerzmodellen nur beim CWPT beobachtet werden (Lautenbacher et al., 1995).

Neuere Studien sprechen dem CWPT eine hohe Reliabilität und Validität zu (Mitchell et al., 2004; Edens und Gil, 1995), wohingegen ältere Studien den CWPT als zu unzuverlässig für klinische Tests betrachten. Dies liegt daran, dass ältere Studien von einer nicht schmerzspezifischen vaskulären Reaktion ausgehen, welche die Schmerzintensität stark beeinflussen soll (Handwerker und Kobal, 1993).

Ein weiteres verwendetes tonisches Schmerzmodellen ist die „Submaximum Effort Tourniquet Technique“ (SMTT), bei der Muskelischämien produziert werden. Es werden hierbei zwei verschiedene Schmerztypen hervorgerufen: Druck- und Ischämieschmerz. Der bei diesen zwei Schmerztypen unterschiedliche zeitliche Ablauf, wird höchstwahrscheinlich von unterschiedlichen physiologischen Mechanismen gesteuert (Pertovaara et al., 1984; Nurmikko et al., 1984).

Die Vorteile der beiden eben beschriebenen Methoden liegen in der Einfachheit der Anwendung und den damit verbundenen geringen Kosten.

Der deutliche Nachteil ist, dass die Schmerzintensität schlecht kontrolliert werden kann, was dazu führt, dass ein großer Anteil der Versuchspersonen den CWPT bzw. die SMTT während des Versuchsdurchlaufs auf Grund unerträglicher Schmerzen abbricht. Ab einem gewissen Stadium ist es bei diesen beiden Modellen unmöglich wieder eine Toleranz zu erreichen ohne die tonische Schmerzstimulation zuvor vollständig abgebrochen zu haben. Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass es nicht möglich ist, ein konstantes Schmerzlevel über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten.

Diese Gesichtspunkte führten dazu, dass ein weiteres tonisches Schmerzmodell, das „Tonic Heat Pain Modell“ (THPM), entwickelt wurde (Galfe und Lautenbacher, 1988; Galfe et al., 1990; Lautenbacher und Strian 1991; Lautenbacher et al., 1995).

Das THPM verwendet mittels einer Kontaktthermode übertragene pulsierende Hitze, welche in einer bestimmten Frequenz abgegeben wird, wobei die Temperatur in einer definierten Amplitude um den vorher als individuelle Hitzeschmerzschwelle festgelegten Wert schwankt.

Im Vergleich zu den oben beschriebenen Verfahren hat das THPM deutliche Vorteile:

Es ermöglicht die Erzeugung stabiler Schmerzzustände über längere Zeit und kommt dem klinischen Schmerz daher näher als der phasische Schmerz welcher oft als Stimulations-Paradigma verwandt wurde (Huber et al, 2006; Lautenbacher et al., 1995).

Die Applikation pulsierender Hitze hat im Vergleich zu konstant administrierter Hitze den Vorteil, dass zwischen die Pulse mit noxischer Hitze Pulse mit nicht noxischer Wärme eingestreut und so Gewebsschäden vermieden werden können. Da sich die einzelnen Hitzepulse in einem bestimmten Frequenzbereich langsam summieren kann ein tonischer Schmerz erzeugt werden (Price et al., 1992; Lautenbacher et al., 1995; Rainville et al., 1992).

Der Vorteil der Benutzung einer Kontaktthermode liegt darin, dass der administrierte Reiz gut kontrollierbar ist, d.h. die Thermode jederzeit erhitzt bzw. sofort wieder abge-

kühlt werden kann. Durch diese feine Abstufung der Schmerz- und Hitzelevel wird eine optimale Einstellung der individuellen Schmerzschwelle ermöglicht.

Während der gesamten Testung entstehen keine für die Probanden untolerierbaren Empfindungen und es treten nicht wie bei der Anwendung des CWPTs zwei verschiedene Gruppen von schmerzempfindlichen und nicht schmerzempfindlichen Probanden auf (Lautenbacher et al., 1995).

Um den so erzeugten Schmerz zu messen und zu quantifizieren bedarf es neben der Ableitung und Interpretation psychophysiologischer Variablen (Herzraten, Frequenzanalyse, Respiration etc.) psychometrischer Messmethoden.

Als Fragebogeninstrument kann die visuelle Analogskala (VAS) verwendet werden, welche dazu dient subjektive Empfindungen zu messen. Diese wurde in der aktuellen Arbeit dazu verwendet, die Intensität und die Aversivität des administrierten Reizes zu erfassen. Bereits in früheren Studien wurde die Reliabilität der VAS bestätigt (Katz und Melzack, 1999; Fähnrich et al., 1982).

Ziel der hier vorgelegten Studie war, das THPM an gesunden Probanden bezüglich der subjektiven Schmerzangabe sowie bezüglich der begleitenden physiologischen Veränderungen im Bereich der vegetativen Antwort zu untersuchen. Vegetative Antworten wurden mittels Herzratenanalyse und Respirationsrate erfasst. Über dieses Ziel hinaus sollte festgestellt werden, ob dieses Untersuchungsparadigma geeignet ist in einer späteren Untersuchung komplexere Schmerzphänomene (DNIC) auch an Patienten mit affektiven Erkrankungen zu studieren.

In dieser Studie wurde das tonische Hitzeschmerzmodell an gesunden Probanden angewandt. Es wurde eine Längsschnittuntersuchung an 15 gesunden erwachsenen Probanden (davon 9 weibliche, Alter 33 +/- 8 Jahre) unter tonischer Wärme-, Hitze- und Hitzeschmerzstimulation über jeweils 5 Minuten durchgeführt. Jeder tonische Hitzestimulus bestand aus einer Serie kleiner Hitzeimpulse mit einer konstanten Frequenz von 30/min und einer Amplitude von 1,3°C (Lautenbacher et al., 1995). Wärme wurde als -3°C, Hitze als -1°C unter der individuell festgelegten Schmerzschwelle und Hitzeschmerz als +1°C darüber definiert. Es wurden 16 elektrophysiologische Parameter zur Herzratenvariabilität sowie die Respirationsrate erhoben. Die Erfassung der Daten erfolgte

mittels des Programms SUEmpathy 100. Des Weiteren wurde nach jeder Minute des Versuchs ein subjektives Rating mit den Probanden zur Beurteilung der Intensität und Aversivität des administrierten Reizes durchgeführt.

Durch die Versuche wurde folgende Hypothese überprüft:

„Tonischer Hitzeschmerz macht keinen Unterschied zu Hitze bzw. Wärme.“

Die Studie die hier zur Untersuchung der Fragestellung verwendet wird, dient dazu die subjektiv zu erwartenden Unterschiede bezüglich der Schmerzwahrnehmung auch in der physiologischen Messung (Herzraten/Respiration) nachweisen zu können. Darüber hinaus sollte die Reliabilität des tonischen Hitzeschmerzmodells für weiterführende Studien an Patienten mit psychischen Störungen getestet werden.

Die Arbeit ist wie folgt aufgebaut: In Kapitel 2 werden die theoretischen Grundlagen einschließlich dem Stand der Forschung diskutiert. In Kapitel 3 werden die Methode und in Kapitel 4 die Ergebnisse gezeigt mit Betonung der signifikanten Resultate sowie Aufzeigen der entsprechenden Tendenzen. Kapitel 5 schließt mit der Diskussion.

Zusammengefasst zeigt sich in der Studie, dass unter allen Stimulationsbedingungen ein signifikanter Einfluss der Zeit auf die mittlere Herzfrequenz ($p=0,004$: Reduktion), die mittlere Mindestherzfrequenz ($p=0,007$: Anstieg) und die Hochfrequenz-Bandleistung ($p=0,022$: Reduktion) bestand. Ein Einfluss auf die Respiration wurde nicht festgestellt. Die Befunde konnten in einer zweiten Untersuchung weitgehend repliziert werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Schmerz allgemein

Schmerz ist laut Definition der „International Association for the Study of Pain“ ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das in Verbindung mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung auftritt. Das Schmerzempfinden ist immer subjektiv. Es wird als körperliches Phänomen erlebt und ist somit nicht nur ein sensorischer Wahrnehmungsprozess, sondern ein komplexes multidimensionales Phänomen, das die Forscher von jeher fasziniert hat. Schon Anfang des 17. Jahrhunderts entwickelte der französische Wissenschaftler René Descartes eine für diese Zeit recht komplexe Vorstellung über die Reizleitung im Nervensystem: Er war der Meinung, dass ein auf den Körper einwirkendes Geschehen einen Schmerzreiz erzeugt. Über die Umschaltstelle Gehirn führt dieser Reiz im Körper zu einem Reißen der Nervenfasern, was wiederum zu Turbulenzen des in den Nerven fließenden Lebenssaftes führt (Kuhlen, 2002). Heute wissen wir, dass die Vorgänge bei der Schmerzentstehung und -empfindung wesentlich vielschichtiger sind.

Schmerz kann auf verschiedene Arten entstehen. Bei einer Gewebeschädigung oder einer Entzündung werden körpereigene schmerzauslösende Substanzen wie zum Beispiel Serotonin oder Histamin ausgeschüttet, welche die körpereigenen Nozizeptoren erregen. Parallel dazu werden Prostaglandine und Kinine freigesetzt, die wiederum die Nozizeptoren sensibilisieren und dadurch deren Ansprechen auf Reize von außen und auf Entzündungsmediatoren erhöhen. Solche Reize von außen können zum Beispiel Hitze, Kälte oder Druck sein.

Schmerz beinhaltet sensorische, affektive, vegetative, noxische, motorische und kognitive Komponenten. Um die Psychophysiologie des Schmerzes genauer zu verstehen, ist es daher wichtig, die einzelnen Komponenten genauer zu betrachten:

Die sensorische Empfindung bezeichnet die Art der Empfindung eines Reizes, wobei die ausgelösten Impulse Information über Dauer, Intensität und Lokalisation des schmerzhaften Reizes geben.

Die affektive Komponente spiegelt wider, wie stark das Wohlbefinden durch den Schmerz beeinträchtigt wird.

Bei der vegetativen Komponente schlägt sich diese Missempfindung auf Ebene der Herzfrequenz und des sympathischen Hautwiderstandes nieder (Kettunen, 2001).

Die noxische Komponente (Intensität etc.) des Reizes wird hierbei bewusst empfunden. Sie kann sowohl Flucht- und Schutzreflexe als auch lang anhaltende Muskelverspannungen auslösen. Auch ein Vermeidungs- und Schonverhalten wird dadurch initiiert, was dazu beitragen soll, eventuelle Heilungsprozesse zu begünstigen (Schmidt, 2002).

Die oben erwähnten Flucht- und Schutzreflexe zählen zu der motorischen Komponente, die uns beispielsweise dazu veranlasst, die Hand von der heißen Herdplatte zu ziehen.

Alle diese Komponenten fließen in die kognitive Komponente ein, welche diese Empfindungen bewertet und sie mit vorausgegangenen Schmerzerfahrungen vergleicht.

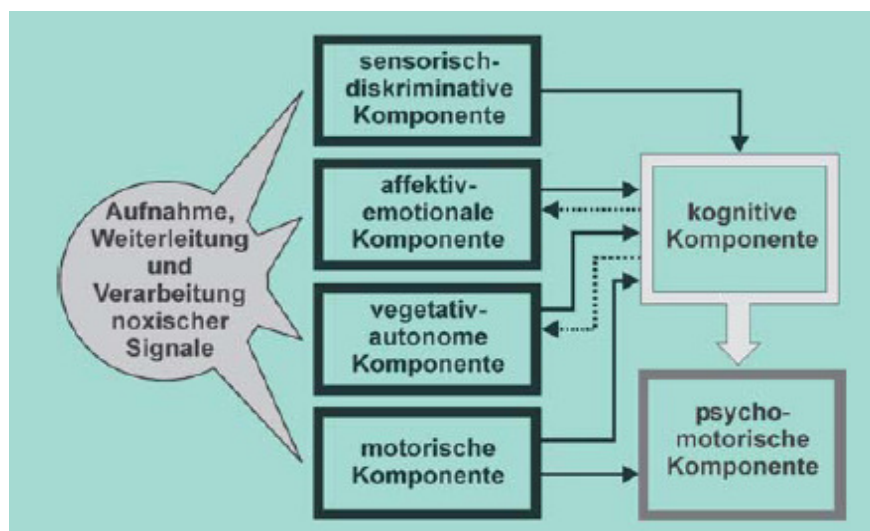


Abbildung 1: Übersicht der verschiedenen Schmerzkomponenten und ihres Zusammenspiels (aus: Men-
se, 2004)

2.2 Schmerzentstehung: Neuroanatomie und Neurophysiologie

Betrachtet man den ganzen Vorgang von der peripheren Nozizeption bis hin zur zentralen Weiterleitung und Verarbeitung des Schmerzes, so sieht dies folgendermaßen aus:

2.2.1 Nozizeptoren

Nozizeptoren sind frei in der Dermis liegende Nervenendigungen der schmerzverarbeitenden Neuronen. Ihre Afferenzen gehören der Gruppe der dünnen langsam leitenden A-Delta- und C- Fasern an. Wie oben bereits erwähnt reagieren die Nozizeptoren auf verschiedene thermische, chemische, mechanische und elektrische Reize. Die wichtigsten Mediatoren, die bei Einwirken auf den Nozizeptor Schmerz verursachen, sind Prostaglandine, Bradykinine und Serotonin. Damit diese Mediatoren ein Rezeptorpotential auslösen können, muss eine relativ hohe, jedoch jeweils unterschiedliche Erregungsschwelle des Nozizeptors überschritten werden.

2.2.2 Schmerzleitung

2.2.2.1 Nozizeptor und primär afferentes Neuron

Von den Nozizeptoren ausgehend werden über die dünnen markhaltigen A-Delta-Fasern, welche für den ersten „hellen Schmerz“ verantwortlich sind, und die marklosen C-Fasern, welche für den dumpfen schwer zu lokalisierenden Schmerz zuständig sind, die schmerzhaften bzw. noxischen Impulse zum Rückenmark geleitet, wo die nozizeptiven Afferenzen an den Neuronen des Hinterhorns enden.

2.2.2.2 Rückenmark und Schmerzverarbeitung

Im Rückenmark erfolgt die synaptische Umschaltung auf das sekundäre Neuron. In den Vesikeln der präsynaptischen Endverzweigungen befindet sich der nozizeptiv exzitatorisch wirkende Neurotransmitter Glutamat und das modulierende Neuropeptid Substanz P. Auf der postsynaptischen Seite befinden sich Rezeptoren für beide Substanzen.

Das Rezeptormolekül für die Substanz P wird als Neurokinin 1 bezeichnet. Es löst intrazelluläre Stoffwechselvorgänge aus, welche auf die postsynaptische Membran depolarisierend wirken und Ionenkanäle durchlässig werden lassen.

Bei den Glutamatrezeptoren gibt es zwei Haupttypen: den NMDA-Rezeptor und den non-NMDA-Rezeptor, auch als AMPA-Rezeptor bezeichnet, die durch ihre Aktivität bestimmte Ionenkanäle steuern:

Der NMDA-Rezeptor steuert einen Kalziumkanal, der Non-NMDA-Rezeptor einen Natriumkanal. Durch die Aktivierung von Enzymen können Kalziumionen in ihrer Funktion als sekundäre Botenstoffe die Erregbarkeit der postsynaptischen Zelle langfristig verändern.

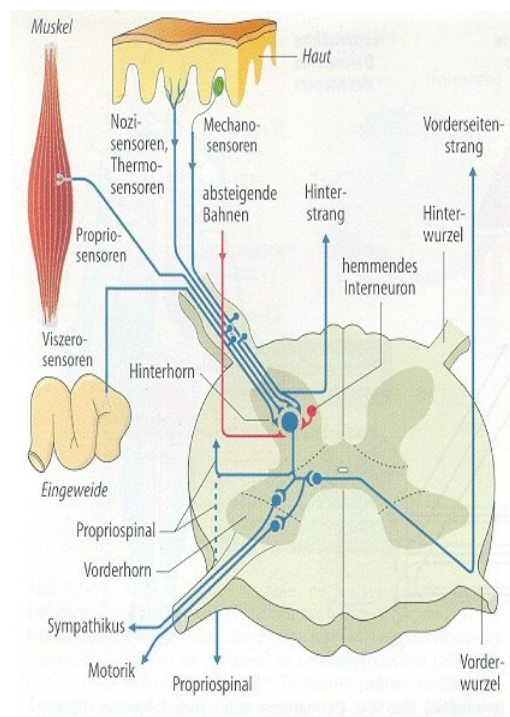


Abbildung 2: Nozizeptive Verschaltung im Rückenmark (aus: Schmidt, Thews, Physiologie des Menschen, Thieme Verlag, 1997)

Das sieht man daran, dass an der nozizeptiven Synapse zwei grundlegend unterschiedliche Funktionszustände vorliegen können:

Niedrigfrequenter Impulseinstrom

Hierbei wird über die afferenten Fasern nur Glutamat freigesetzt, welches sowohl an die NMDA- als auch an die non-NMDA-Kanäle bindet, jedoch ohne die Substanz P nur Non-NMDA-Kanäle öffnen kann. Die Ursache hierfür liegt darin, dass der NMDA-

Kanal im Ruhezustand durch ein Magnesiummolekül blockiert ist, welches durch die alleinige Bindung von Glutamat nicht entfernt wird. Als Konsequenz davon kommt es nur zu einer kurzen Entladung des nachgeschalteten Neurons durch einströmende Natriumionen, für welche die Nicht-NMDA-Kanäle permeabel sind. Nach dieser kurzen Erregung fällt das Neuron wieder auf den Ausgangszustand der Erregung zurück.

Hochfrequenter Impulseinstrom

Bei diesem Vorgang werden Glutamat und Substanz P zusammen ausgeschüttet. Durch die Substanz P kommt es zu einer Präpolarisation des zweiten Neurons, wobei die Magnesiumblockade des NMDA-kontrollierten Kanals beseitigt wird. Bindet nun das Glutamat an den NMDA-Rezeptor, kommt es durch das Öffnen der Kalziumkanäle zum Einstromen von Kalziumionen. Hierdurch werden unter anderem Non-NMDA-Kanäle phosphoryliert, wodurch ihre Durchlässigkeit für Ionen gesteigert wird.

Durch das Öffnen der NMDA-gesteuerten Kanäle kommt es also zu einer Erniedrigung der Reizschwelle des nachgeschalteten Neurons, was auch als Langzeitpotenzierung bezeichnet wird und Teil der zentralen Sensibilisierung ist. Diese spielt für die Hyperalgesie eine entscheidende Rolle (Mense, 2004; Zieglängsberger, 1993; Ji & Woolf, 2001).

Jedoch nicht alle spinalen Synapsen besitzen einen Non-NMDA-kontrollierten Natriumkanal, was bedeutet, dass sie im Normalfall, d.h. bei geringer afferenter Aktivität, nicht aktiviert werden, da sie nur mit NMDA-Kanälen ausgestattet sind. Letztere benötigen für ihre Öffnung einen hochfrequenten Impulseinstrom. Diese Synapsen werden auch als „stumme Synapsen“ bezeichnet, was bedeutet, dass sie nur unter pathologischen Umständen, d.h. also bei lang anhaltendem nozizeptiven oder hochfrequentem Impulseinstrom, geöffnet werden können.

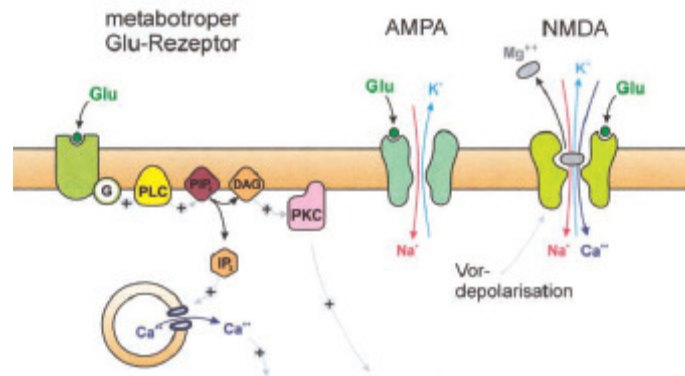


Abbildung 3: Nozizeptive Erregungsübertragung durch Glutamatrezeptoren (Meßlinger, 2002): Glutamat (Glu) bindet direkt an AMPA- und NMDA-Kanäle. Der wirksamere NMDA-Kanal wird jedoch erst geöffnet, wenn durch Vordepolarisation der Magnesiumblock entfernt worden ist.

2.2.2.3 Aszendierende nozizeptive Rückenmarksbahnen

Das Axon der postsynaptischen Zelle projiziert nach der Erregungsweiterleitung zu höheren nozizeptiven Zentren, wie zum Beispiel dem Thalamus, wobei es verschiedene aszendierende Bahnen gibt:

Tractus spinothalamicus

Sein Weg nimmt seinen Ursprung im Hinterhorn des Rückenmarks und verläuft im kontralateralen Tractus spinothalamicus lateralis, welcher im Vorderseitenstrang aufsteigt. Der Trakt besitzt zwei Endgebiete im Thalamus: zum einen den lateralen Tractus neo-spinothalamicus, welcher im Kortex auf den Gyrus postcentralis projiziert und die sensorisch-diskriminative Komponente vermittelt sowie zum anderen den medialen Tractus paläo-spinothalamicus, welcher diffus kortikal projiziert und die affektiv-emotionale Komponente vermittelt.

Tractus spinoreticularis

Auch er hat seine Ursprungsneurone im Hinterhorn des Rückenmarks und steigt nach Kreuzung des Axons im kontralateralen Vorderseitenstrang auf. Im Gegensatz zum Tractus spinothalamicus lateralis ist sein Weg zum Thalamus durch mehrere Synapsen unterbrochen und besitzt Zwischenstationen in der Formatio reticularis, der Medulla oblongata und dem Pons. Von dort zieht der Tractus spinoreticularis zum medialen Tha-

lamus, wo er an der Vermittlung der vegetativ-autonomen Schmerzkomponenten beteiligt ist.

Tractus spinomesencephalicus und spinoparabrachialis

Im Gegensatz zu den eben besprochenen Bahnen leiten diese Bahnen die Information nicht zum Thalamus, sondern zum Mesencephalon und zur dort gelegenen Formatio reticularis, welche in der Nähe der periaquäduktalen grauen Substanz und dem parabrachialen Areal liegt. Von dort projizieren sie zur Amygdala, einem Teil des limbischen Systems, der für die Vermittlung der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente zuständig ist.

2.2.2.4 Thalamus

Der Thalamus ist die letzte verarbeitende Station bevor die nozizeptive Information in den Kortex gelangt. Die Nuclei intralaminares, der Nucleus centrolateralis sowie der Nucleus centromedialis zählen zum medialen nozizeptiven Thalamus. Der Nucleus ventralis posterolateralis (VLP) für den Körper und der Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) für das Gesicht, gehören zu den lateralen nozizeptiven Kernen. Von diesen Bereichen des Thalamus kommt es nun zu einer Projektion auf die verschiedenen Kortexareale, die mit der Verarbeitung nozizeptiver Information beschäftigt sind.

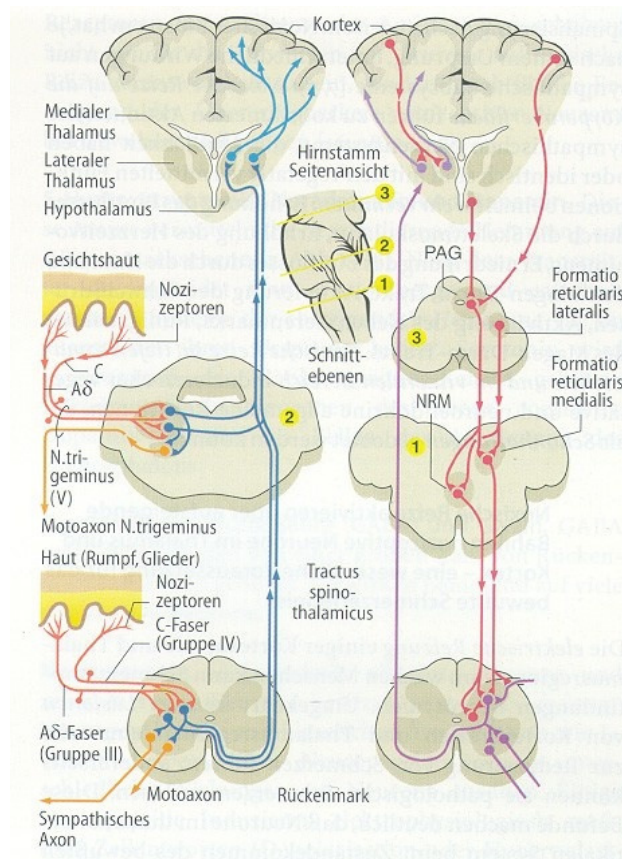


Abbildung 4: Übersicht der nozizeptiven Reizleitung zum Gehirn (aus: Schmidt, Thews, Physiologie des Menschen, 1997)

2.2.2.5 Kortex

Der Kortex wird als Entstehungsort der bewussten Schmerzempfindung angesehen. Hier entsteht die Sinnesempfindung “Schmerz” als Ergebnis der Verarbeitung in untergeordneten nozizeptiven Strukturen.

2.2.2.6 Absteigende spinale Hemmsysteme

Da die inhibitorischen Leitungsbahnen die exzitatorischen bei weitem übersteigen, sollen sie im Folgenden näher erläutert werden:

Spinale Mechanismen der Schmerzhemmung

Neben aufsteigenden Bahnen existieren auch absteigende Bahnen. Eine Anzahl verschiedener Mechanismen sind auf dem Hinterhornlevel in der Vermittlung der absteigenden Hemmung beteiligt. Die absteigenden Axonendigungen stehen in direktem Kontakt zu schmerzleitenden Neuronen des Hinterhorns. Durch elektrische Stimulation des

Hirnstamms induzierte hemmende postsynaptische Potentiale der nozizeptiven Neuronen des spinalen Hinterhorns spielen eine entscheidende Rolle in der absteigenden Hemmung.

Des Weiteren führt eine spinale Freisetzung von Noradrenalin, einem Transmitter, der von absteigenden Neuronen freigesetzt wird, zu einer Hyperpolarisation einer Zahl von spinalen Neuronen. Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass Neurotransmitter, welche von absteigenden Axonen abgegeben werden, die aufsteigenden Schmerzsignale durch Hyperpolarisation schmerzleitender Neuronen stoppen (direkte postsynaptische Hemmung).

Absteigende Nervenbahnen können auch mittels Aktivität an zentralen Endigungen primär afferenter Fasern nozizeptive Signale unterdrücken (präsynaptische Hemmung). Demgemäß haben zentrale Nervenendigungen primär afferenter Fasern spezielle Rezeptoren für Neurotransmitter wie zum Beispiel Noradrenalin, welche im Nervensystem nur von absteigenden Axonen freigesetzt werden. Hiermit stimmt auch die Beobachtung überein, dass durch Hinterwurzelstimulation einer Population von Lamina-II-Neuronen hervorgerufene postsynaptische Antworten durch Noradrenalin vermindert wurden, ohne dabei Einfluss auf die direkte Aktivierung derselben Neurone durch erregende Aminosäuren zu haben.

Aufgrund von geringen axo-axonalen Synapsen zwischen nozizeptiv primär afferenten Nervenfasern und den zentralen Neuronen wurde vermutet, dass Volumentransmission in der präsynaptischen Hemmung der Schmerzwahrnehmung im Hinterhorn des Rückenmarks eine entscheidende Rolle spielt. Zum Beispiel diffundieren Transmitter, die von absteigenden Axonen freigesetzt werden, weiter weg, um präsynaptisch die peripheren Salven der nozizeptiven Neuronen zu unterdrücken. Oberflächliche Lagen des Rückenmarkhinterhorns enthalten Gruppen von Interneuronen, welche Neurotransmitter wie Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Glycin und Enkephaline enthalten.

Absteigende Bahnen erregen einige dieser mutmaßlichen hemmenden Interneuronen des Hinterhorns und dies stellt einen weiteren Mechanismus der Schmerzhemmung der spinalen Schmerz weiterleitenden Neurone dar (indirekte Hemmung mittels Erregung der hemmenden Neurone).

Physiologische Bedeutung der absteigenden Schmerzhemmung

Die absteigenden Systeme der Schmerzhemmung spielen eine wichtige Rolle im Schalt-schema der auf- und absteigenden Bahnen. Durch negatives Feedback kontrollieren sie die nozizeptiven Signale am Rückenmark. Zum Beispiel aktivieren schmerzhaft Reize Hirnstammkerne, welche an der absteigenden Schmerzhemmung beteiligt sind, und verhindern übermäßigen Schmerz, indem sie erfolgreich schmerzvolle Reize abmildern. Das bedeutet, dass die vollständige Aktivierung der absteigenden hemmenden Bahnen nur unter schmerzhaften Bedingungen beobachtet werden kann. Die Aktivierung der absteigenden Hemmsysteme durch einen schmerzhaften Reiz dient nicht nur einer Reduktion von übermäßigem Schmerz durch negatives Feedback, sondern es kann auch helfen, den Kontrast zwischen dem Stimulationsort und den angrenzenden Gebieten zu schärfen. Gesteigerte Aktivität des Nervensystems welche das Verhalten kontrolliert, bietet einen anderen physiologischen Weg um regulierende absteigende Schmerzfasern zu rekrutieren, wie die Regulation der Antworten der absteigenden nozizeptiven Rückenmarksneurone im Verhaltenskontext zeigt. Ähnlich können Stimmung und Emotion Schmerz durch Aktivität an den absteigenden schmerzmodulierenden Fasern regulieren. Bedeutend ist, dass Analgesie, welche durch manche zentral wirkende Medikamente bewirkt wird, die Aktivierung der absteigenden schmerzhemmenden Fasern beinhaltet.

Diffuse Noxious Inhibitory Control

Die Applikation konditionierender schmerzhafter Reize auf eine Region des Körpers ist imstande, Antworten von schmerzleitenden Neuronen, welche durch Stimulation anderer Körperregionen hervorgerufen werden, im Hinterhorn des Rückenmarks zu hemmen. Das setzt jedoch voraus, dass schmerzhaft Reize gleichzeitig auftretende Schmerzsignale, welche von heterotopen Stimulationsorten ausgelöst werden, unterdrücken. Dies wiederum ermöglicht dem sensorischen System sich auf den gefährlichsten Reiz zu konzentrieren. Dieser Mechanismus wird als „Diffuse Noxious Inhibitory Control“ (DNIC) bezeichnet. DNIC beinhaltet einen Opioid-Link und wurde bereits in Menschen beschrieben. Obwohl DNIC absteigende hemmende Einflüsse beinhaltet, wurde postuliert, dass das Nettoergebnis von DNIC die Bahnung von Schmerzwahrnehmung hervorgerufen durch die schmerzhafteste Schmerzstimulation ist. So wird zum Beispiel der stärkste schmerzhaft Reiz aufgrund der Aktivierung von DNIC noch stärker empfunden und ein gleichzeitiges von anderen Körperregionen ausgehendes Signal

wird konsequent unterdrückt. Damit übereinstimmend zeigte sich auch, dass kaudale Hirnstammregionen wie zum Beispiel der hintere retikuläre Kern der Medulla welche in die absteigende Hemmung von heterotopen Schmerzsignalen (z.B. involviert in DNIC) einbezogen sind, eine absteigende pronociceptive Aktivität an der spinalen nozizeptiven Transmission haben, welche durch homotope Neurone vermittelt wird.

Phänomene der „Gegenirritation“ (Counterirritation), einschließlich der Akupunktur, können, wenigstens teilweise, auf DNIC zurückgeführt werden. Man geht hierbei davon aus, dass Schmerzen oft durch andere gleichzeitige Sinnesreize wie zum Beispiel Wärme oder Kälte vermindert werden.

In Versuchsmodellen, bei denen eine akute Entzündung vorlag, korrespondierte der Effekt von DNIC mit exzitatorischen Reizen, die durch Konditionierung und Teststimulationen hervorgerufen wurden. Zum Beispiel verstärkte sich der Effekt von DNIC durch das Aufbringen von konditionierender noxischer Hitze auf eine hyperalgesische Stelle. Auch das Aufbringen des Teststimulus auf eine gesunde Stelle verstärkte den Effekt von DNIC (Lautenbacher, 1999; Gebhart, 2004; Vanegas, 2004; Chervero et al., 2006).

Funktionale Organisation der absteigenden schmerzhemmenden Systeme

Der Einfluss der absteigenden Schmerzhemmung wird von verschiedenen Hirnarealen über PAG-RVM-Rückenmark-Bahnen vermittelt (PAG = periaqueduktales Grau = ZHG = zentrales Höhlengrau, RVM = rostral ventromediale Medulla).

Das periaqueduktales Grau erhält exzitatorischen Einstrom aus kortikalen und subkortikalen Gebieten. In der Folge projiziert es unter anderem zum Nucleus raphe magnus (NRM).

Die RVM beinhaltet den Nucleus raphe magnus und die angrenzende Formatio reticularis, einschließlich des Ncl. gigantocellularis pars alpha und den Ncl. paragigantocellularis ventralis, welche alle direkt in das Rückenmark projizieren. Dort werden inhibitorische Interneurone im Dorsalhorn bzw. im spinalen trigeminalen Horn aktiviert.

Wichtige inhibitorische Transmitter, die vor allem im absteigenden antinozizeptiven System wirken, sind GABA und endogene Opiate (Bruehl, 2004).

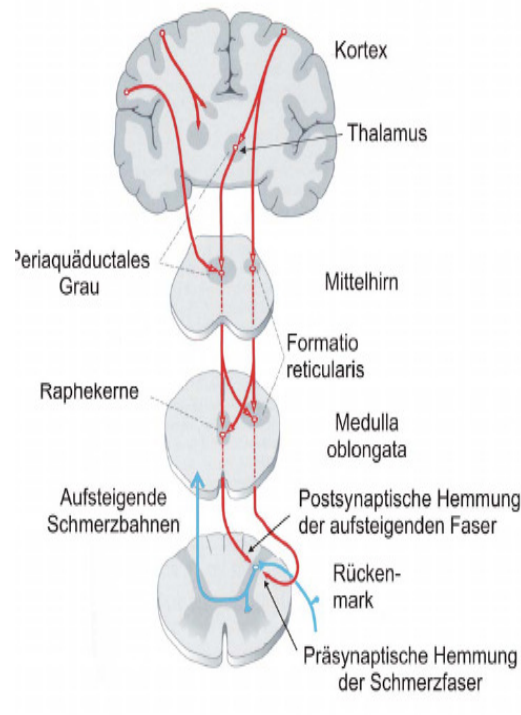


Abbildung 5: Absteigende Schmerzhemmung (aus: Schandry, Biologische Psychologie, 2003)

Das laterale Höhlengrau initiiert verschiedene vegetative Anpassungsreaktionen, welche charakteristisch für typisch defensives Verhalten sind: So kommt es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz, einem Anstieg des Blutflusses im Gesicht und einem Abfall des Blutflusses in den Extremitäten. Bei Konfrontation kommt es jedoch in den aktivierten Extremitäten zu einem Anstieg des Blutflusses sowie zu einem Anstieg des Muskelblutabflusses in allen Extremitäten (Meßlinger, K. 2002; Jänig, W., 2002; Gebhart, 2004).

Diese Reaktionen zeigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen den neuronalen Zentren für Schmerzmodulation und der kardiovaskulären Reaktion besteht. Sie sind Teil des zentralen autonomen Netzwerkes, durch welches das Gehirn viszeromotorische so wie auch neuroendokrine Schmerz- und Verhaltensantworten steuert. Neben dem periaquäduktalen Grau und der retikulären Zone der ventrolateralen Medulla gehören vermutlich auch der Inselkortex, der präfrontale Kortex, die Amygdala und der Hypothalamus zu diesem Netzwerk (Benarroch, 2001 und 2006).

Absteigende noradrenerge Schmerzhemmung

Ein weiterer wichtiger Mechanismus, der bei der Schmerzhemmung eine Rolle spielt, ist die absteigende noradrenerge Schmerzhemmung, welche über eine Aktivierung der postsynaptischen Alpha-2-Adrenozeptoren wirkt. Der Ursprung des Noradrenalins sind die absteigenden Axone, welche ihren Ursprung in noradrenergen Zellgruppen des Hirnstamms, vor allem dem Locus coeruleus aber auch in den noradrenergen Gruppen A5 und A7 haben. Sowohl der Locus coeruleus, als auch die noradrenergen Gruppen A5 und A7 erhalten Projektionen aus dem PAG, aber auch aus weiteren Bestandteilen des bereits oben erwähnten zentralen autonomen Netzwerks. Ein Teil der absteigenden Schmerzhemmung, die durch eine Stimulation des PAG hervorgerufen wird, ist durch eine Rekrutierung des absteigenden noradrenergen Systems zu erklären. Diese Rekrutierung ist auf eine Projektion des PAG und des RVM auf noradrenerge Zellgruppen im Hirnstamm zurückzuführen.

Die spinalen Alpha-2-Adrenozeptoren vermitteln ihren schmerzunterdrückenden Effekt, indem sie präsynaptisch pronozizeptive spinale Interneurone hemmen. Auf Grund von diversen Studien wird vermutet, dass das noradrenerge System wenig Einfluss auf die Grundlinie der Schmerzempfindlichkeit hat. Bei andauerndem Schmerz dagegen spielt das noradrenerge System eine wichtige Rolle.

Studien ergaben auch, dass eine Integrität des nicht-noxischen Systems Voraussetzung für das Empfinden von thermischem Schmerz ist. Außerdem hängt die subjektive Schmerzempfindung von der Integration des nozizeptiven und des nicht-nozizeptiven Systems ab (Defrin et al., 2002).

2.3 Stand der Forschung

2.3.1 Vor- und Nachteile der verschiedenen Stimulationsmodelle

In zahlreichen Studien wurde bereits versucht die individuellen Unterschiede der Schmerzantwort zu erforschen. Ein Ziel hierbei war es, die entscheidenden Faktoren, welche die kognitive, affektive und physiologische Beurteilung beeinflussen, zu erfassen (z.B. Chen et al., 1988; Lautenbacher et al., 1995; Rainville et al., 1992).

Eine mehrdimensionale Betrachtung, sowohl psychometrisch psychopathologisch als auch psychophysiologisch ermöglicht es, potentielle Wirkmechanismen und Wirkmediatoren, welche an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, zu differenzieren. Durch die mit dieser Thematik einhergehende Komplexität ist es erforderlich, sowohl bei der Auswahl und Anwendung des Messverfahrens als auch bei der Gewinnung der Messdaten sehr sorgfältig zu arbeiten.

Als Untersuchungsverfahren kommen hierbei experimentelle tonische Schmerzmodelle zum Einsatz, welche durch reproduzierten tonischen Schmerz dem klinisch relevanten Schmerz am nächsten kommen. Durch diese Messverfahren wird gewährleistet, dass klinisch relevante, d.h. über mehrere Minuten andauernde Schmerzzustände, produziert werden, die alle bereits oben erwähnten Komponenten beinhalten. Diese so erzeugten Schmerzzustände sind jedoch experimentell gut kontrollierbar und können den Probanden somit ohne Bedenken zugemutet werden.

Für die Gewinnung der Daten stehen verschiedene Methoden zur Auswahl:

Die „Ischemic exercise“, die „Electric Shocks“ sowie der „Cold Water Pressor Test“ sowie das immer gängiger werdende „Tonic Heat Pain Model“.

Die Verwendung von tonischer und phasischer Hitze- und Kältestimulation sowie phasischer Elektrostimulation brachte viele Erkenntnisse zu den Vor- und Nachteilen der einzelnen Methoden sowie zu deren Anwendbarkeit und Reliabilität.

Bei dem am meisten benutzten tonischen Schmerzmodell, dem „Cold Water Pressor Test“ (CWPT), werden beide Hände sowie die Unterarme in eiskaltes Wasser getaucht. Dieses standardisierte und einfach anwendbare experimentelle Modell eignet sich sehr gut um den Effekt tonischer Schmerzen zu simulieren. Jedoch ist es wichtig, einige Feinheiten bei der Durchführung zu beachten: Regelmäßiges Umrühren soll verhindern, dass sich das Wasser um den Arm herum erwärmt. Diese Maßnahme ist besonders wichtig, da schon minimale Temperaturunterschiede zu signifikanten Änderungen in den Testergebnissen führen können. Studien ergaben, dass schon geringe Temperaturschwankungen von 2°C das Schmerzempfinden und die Toleranzzeit drastisch verändern können (Mitchell et al., 2004).

Seinen Namen erhielt der CPWT durch die Tatsache, dass bei seiner Anwendung der Blutdruck der Probanden ansteigt. Studien haben ergeben, dass der Kälteschmerz durch eine Aktivierung von Nozizeptoren der Hautvenen vermittelt wird (Klement und Arndt, 1992). Neuere Studien sprechen dem CWPT eine hohe Reliabilität und Validität zu (Mitchell et al., 2004; Edens und Gil, 1995), wohingegen ältere Studien den CWPT als zu unzuverlässig für klinische Tests betrachten. Dies liegt daran, dass ältere Studien von einer nicht schmerzspezifischen vaskulären Reaktion ausgehen, welche die Schmerzintensität stark beeinflussen soll (Handwerker und Kobal, 1993).

Bei der vaskulären Reaktion traten zudem interindividuelle Unterschiede auf. So konnte zwischen einer schmerztoleranten und einer schmerzsensitiven Gruppe unterschieden werden. Erstere tolerierten den gesamten Versuch, ohne den Arm aus dem Eiswasser nehmen zu müssen, wohingegen die schmerzsensitiven Probanden den Arm schon nach spätestens 60 Sekunden aus dem Wasser nehmen mussten (Chen et al., 1989; Handwerker und Kobal, 1993). Es wird angenommen, dass diesem Unterschied die vaskuläre Reaktion zu Grunde liegt. Man könnte die beiden Gruppen somit beispielsweise auch als „vasoreaktiv“ und „nicht vasoreaktiv“ benennen. Dieses Phänomen kann unter allen tonischen experimentellen Schmerzmodellen nur beim CWPT beobachtet werden (Lautenbacher et al., 1995).

Zu den tonischen Schmerzmodellen zählt außerdem die „Submaximum Effort Tourniquet Technique“ (SMTT), bei der Muskelischämien produziert werden. Studien haben gezeigt, dass die SMTT zwei verschiedene Schmerztypen hervorruft: Druck- und Ischämieschmerz. Diese zwei Schmerztypen haben einen unterschiedlichen zeitlichen Ablauf, welcher höchstwahrscheinlich von unterschiedlichen physiologischen Mechanismen gesteuert wird (Pertovaara et al., 1984; Nurmikko et al., 1984).

Betrachtet man die beiden oben beschriebenen Methoden, so wird deutlich, dass der Vorteil von CWPT und SMTT in der Einfachheit der Anwendung und den damit verbundenen geringen Kosten besteht.

Der Nachteil dieser beiden Methoden liegt jedoch darin, dass die Schmerzintensität schlecht zu kontrollieren ist: Ein großer Anteil der Versuchspersonen bricht den CWPT bzw. die SMTT während des Versuchsdurchlaufs ab, da der noxische Reiz z.B. die Stärke der Muskelischämie oder die Stärke der Vasoreaktion für sie unerträglich wird.

Bei diesen Schmerzmodellen ist es ab einem gewissen Stadium unmöglich, wieder eine Toleranz zu erreichen ohne die tonische Schmerzstimulation zuvor vollständig abgebrochen zu haben. Ein weiterer Nachteil dieser Schmerzmodelle liegt darin, dass es nicht möglich ist, ein konstantes Schmerzlevel über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten.

Diese Gesichtspunkte führten dazu, dass ein neues tonisches Schmerzmodell, das „Tonic Heat Pain Modell“ (THPM), entwickelt wurde (Galfe und Lautenbacher, 1988; Galfe et al., 1990; Lautenbacher und Strian 1991; Lautenbacher et al., 1995).

In diesem Modell wird Gebrauch von pulsierender Hitze gemacht, welche mittels einer Kontaktthermode auf den Probanden übertragen wird. Die Hitzepulse werden hierbei in einer bestimmten Frequenz abgegeben, wobei die Temperatur in einer definierten Amplitude um den vorher als individuelle Hitzeschmerzschwelle festgelegten Wert schwankt.

Die Applikation pulsierender Hitze hat im Vergleich zu konstant administrierter Hitze den Vorteil, dass zwischen die Pulse mit noxischer Hitze Pulse mit nicht noxischer Wärme eingestreut werden und so Gewebeschäden vermieden werden können. Trotzdem kann durch diese Stimulation ein tonischer Hitzeschmerz hervorgerufen werden, da sich die einzelnen Hitzepulse in einem bestimmten Frequenzbereich langsam summieren (Price et al., 1992; Lautenbacher et al., 1995; Rainville et al., 1992).

Der Vorteil des THPM liegt also vor allem darin, dass ein langsamer regelmäßiger Anstieg des Schmerzes ohne Andeutung einer Beschleunigung oder Verlangsamung über die Dauer der Testung produziert wird. Des Weiteren ist es als entscheidender Vorteil zu sehen, dass während der gesamten Testung keine für die Probanden untolerierbaren Empfindungen hervorgerufen werden (Lautenbacher et al., 1995).

Wie aus diesen Ergebnissen ersichtlich wird, liegt der Vorteil der Benutzung einer Kontaktthermode darin, dass der administrierte Reiz gut kontrollierbar ist, d.h. die Thermode jederzeit erhitzt bzw. sofort wieder abgekühlt werden kann. Dadurch wird eine optimale Einstellung der individuellen Schmerzschwelle ermöglicht, was darauf zurückzuführen ist, dass Schmerz- und Hitzelevel fein abstufbar sind.

Ein weiterer Vorteil des THPM liegt darin, dass nicht wie bei der Anwendung des CWPTs zwei verschiedene Gruppen von schmerzempfindlichen und nicht schmerzempfindlichen Probanden auftreten (Lautenbacher et al., 1995).

2.3.2 Herzratenanalyse

Schon immer hat der rhythmische Schlag des Herzens die Menschen fasziniert. So wurde der Herzschlag im alten Italien beispielsweise dazu benutzt, den Takt der Musik festzulegen: Der Ausdruck „Moderato“ bezog sich auf das Maß von 72 Herzschlägen pro Minute. Heutzutage werden der Herzschlag und die damit einhergehende Herzratenvariabilität unter anderem als ein Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen wie zum Beispiel den Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod eingesetzt (Przibille et al., 1998, und Sztajzel, 2004).

Sowohl der Herzschlag als auch die Herzratenvariabilität werden von den Komponenten des autonomen Nervensystems, dem Parasympathikus und dem Sympathikus, moduliert.

Der Parasympathikus innerviert mittels schnell leitender postganglionärer Nervenfasern und dem Transmitter Acetylcholin den Sinusknoten, den AV-Knoten und die Muskulatur des Vorhofes. Er bewirkt eine Reduktion der Frequenz und der Kontraktilität sowie eine Verlangsamung der Erregungsüberleitung. Erstaunlicherweise erfolgen die durch den Parasympathikus vermittelten Veränderungen im Bruchteil einer Sekunde. Jedoch halten sie auch nicht länger als eine Sekunde an, was auf die schnelle Deaktivierung des Acetylcholins durch die Cholin-Acetyltransferase zurückzuführen ist.

Der Sympathikus hingegen innerviert über langsam leitende postganglionäre Fasern den Sinusknoten, den AV-Knoten sowie die Vorhof- und die Kammermuskulatur, wobei der Transmitter in diesem Fall Noradrenalin ist. Da dieses im synaptischen Spalt hauptsächlich durch die Wiederaufnahme über den Transporter eliminiert und nicht wie Acetylcholin sofort abgebaut wird, hält diese Veränderung am Herzen mehrere Sekunden an (Stauss, 2003). Auch der Wirkeintritt erfolgt langsamer als der des Parasympathikus. Es wird vermutet, dass dieser Unterschied auf einer schnellen parasympathischen Öffnung der K_{ACh}-Kanäle beruht, welche über Muskarinrezeptoren und das G-Protein vermittelt wird (Boyett, 1995).

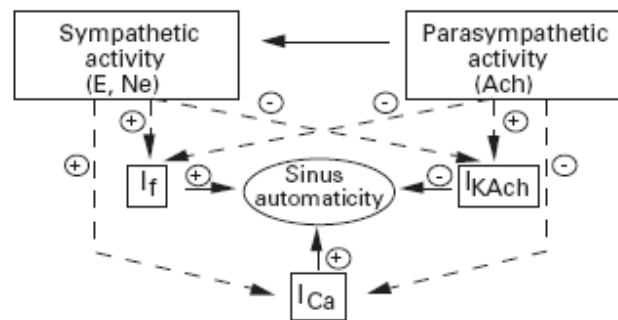


Abbildung 6: Der Einfluss der autonomen Regulation auf Ionenkanäle und die damit einhergehenden Veränderungen der Sinusknotenaktivität (aus Sztajzel 2004)

Aus diesen neurologischen Gegebenheiten resultieren die unterschiedlichen Einflüsse der beiden eben genannten Größen auf den Herzschlag sowie auf die Herzratenvariabilität.

Bei der Herzratenanalyse werden im ersten Schritt die aufeinander folgenden R-Zacken im abgeleiteten EKG gemessen. Wenn mehr als 85 Prozent davon normwertig sind, kann die Aufzeichnung verwendet werden. Daraufhin kann die Analyse der Herzratenvariabilität erfolgen. Man kann hier zwischen der Analyse von Zeitbereichen, Frequenzbereichen oder nicht-linearen Methoden wählen.

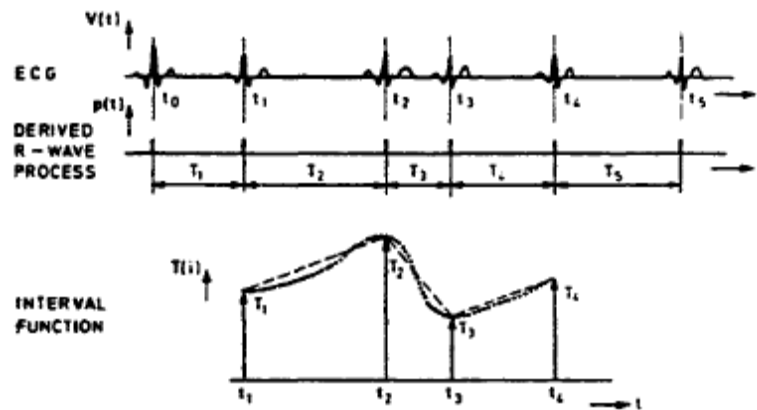


Abbildung 7: Signal der Herzratenvariabilität (aus: Pieper, 1995)

In dem gewonnen EKG werden die R-Wellen, welche den Output des Sinusknotens repräsentieren, mit t_0 , t_1 , t_2 etc. nummeriert. Die Zeit zwischen den R-Wellen wird als T_1 , T_2 etc. bezeichnet. Die so gewonnenen Werte können verwendet werden, um eine Intervallfunktion zu konstruieren, welche für Zeit- und Frequenzanalysen Verwendung findet.

Da unserer Forschungsarbeit die Analyse des Frequenzbereiches zu Grunde liegt, wird dieses Verfahren im Folgenden genauer erläutert.

Bei der Frequenzbereichsanalyse geht man davon aus, dass sich das auszuwertende Signal aus einer Summe von Komponenten (Low-Frequency + High-Frequency, siehe unten) zusammensetzt. In der Theorie sieht das so aus, dass die einzelnen Komponenten mathematisch als Sinusfunktion mit verschiedenen Amplituden und Frequenzen beschrieben werden können.

Mittels der „Fast Fourier-Transformation“ (FFT) können die Komponentensignale von dem eigentlich aufgezeichneten Signal subtrahiert werden. Praktisch wird ein RR-Trend analysiert, um anschließend ein Diagramm der Varianzen als eine Funktion der Frequenz zu erhalten. Dieses Diagramm wird dann als Power-Spektrum beschrieben (Pieper, 1995).

Eine weitere Möglichkeit zeitlich nicht äquidistante Zeitreihen zu analysieren, erfolgt mit Hilfe des Algorithmus der „Trigonometrischen regressiven Spektralanalyse“ (TRS). Hierbei werden RR-Intervalle (beat-by-beat time series) in eine Zahl kleiner periodischer Oszillationen und nicht-rhythmischer Abweichungen zerlegt. Im Gegensatz zu der

Fourier-Transformation, bei welcher ein mathematisches Spektrum erlangt wird, führt die TRS zu einem physiologischen Spektrum. Dies hat den Vorteil, dass schon Analyseintervalle einer nicht äquidistanten Zeitreihe, ab einer Messdauer von 30 Sekunden, ausgewertet werden können. Auch sind keine Mittelungsprozesse wie bei der Fourier-Transformation nötig, wodurch eine bessere Darstellung der sympathovagalen Balance ermöglicht wird (Rüdiger, 1999).

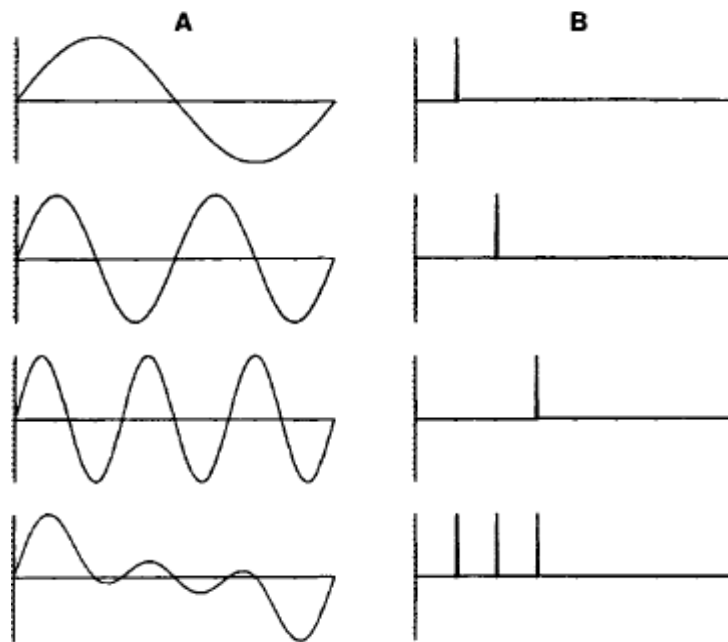


Abbildung 8: Frequenzanalyse (siehe Pieper, 1995)

Spalte A: Von oben beginnend sieht man drei Sinuskurven mit zunehmender Frequenz. Die unterste Sinuskurve ist die Summe der oberen drei Sinuskurven.

Spalte B: Hier sind die korrespondierenden Spektralplots zu den Sinuskurven der Spalte A abgebildet. Die Varianz der Signalamplitude wird auf der Ordinate, die Varianz der Frequenz auf der Abszisse abgebildet.

Das oben erwähnte Powerspektrum setzt sich aus verschiedenen Spektren zusammen, welche jeweils verschiedene Einflussparameter widerspiegeln:

Ultra-Low-Frequency (Schwankungen zwischen 0-0.003 Hz):

Spiegelt die zirkadiane Rhythmik wider, die über die Komponenten des autonomen Nervensystems geregelt wird.

Very-Low-Frequency (Schwankungen zwischen 0,03-0,04 Hz; Minutenrhythmus):

Sie wird sowohl über den Sympathikus als auch über den Parasympathikus gesteuert. Auch der Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems spielt eine Rolle (Akselrod, 1981).

Low-Frequency (Schwankungen zwischen 0,04-0,15 Hz):

Sowohl von Parasympathikus als auch von Sympathikus gesteuert. Die Mechanismen der Thermo-Regulation spielen eine wichtige Rolle (Fagard et al., 1999).

High-Frequency (Schwankungen zwischen 0,15-0,40 Hz):

Sie sind vor allem auf Schwankungen im Parasympathikustonus zurückzuführen. Es zeigt sich eine starke Beeinflussung durch die Atmung (Fagard et al., 1999).

Man sieht also, dass Schwankungen im Frequenzbereich zwischen 0-0,15 Hz sowohl der Regulation durch den Sympathikus als auch durch den Parasympathikus unterliegen, wohingegen Schwankungen im Bereich über 0,15 Hz allein von der Regulation des Parasympathikus abhängen.

Daneben gibt es noch eine weitere nennenswerte Größe im Rahmen der Herzratenanalyse:

Die **LF/HF-Ratio**: Sie wird als Maß der sympathovagalen Balance bzw. als Spiegel der sympathischen Regulierung betrachtet (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Die Herzratenvariabilität wird außerdem von vielen verschiedenen Komponenten beeinflusst, die sich nicht nur auf das autonome Nervensystem beschränken. Kontrovers wird diskutiert, ob Faktoren wie das Fitnesslevel, das Alter und eine Hypoxie eine Rolle spielen. Unter anderem konnte in einer Studie von Acharya (2004) nachgewiesen werden, dass die Herzratenvariabilität mit dem Alter abnimmt.

Auch das Geschlecht kann die Herzrate beeinflussen. Schon der Ruhepuls liegt bei Frauen höher als bei Männern.

Es zeigt sich außerdem, dass die Leistung der verschiedenen Spektren bei Männern höher liegt (Fagard, 1999). So konnte zum Beispiel in einer aktuellen Studie nachgewiesen werden, dass es bei körperlichem Training zu einer Erhöhung des SDNN (SDNN = Standardabweichung aller NN-Intervalle; NN = Abstand zweier Herzschläge) bei Männern und einer Erhöhung der Herzfrequenz bei Frauen kommt. Auch lag die SDNN bei Männern generell höher (Lerma et al., 2006).

Durch diese vielfältigen Beeinflussungen geben die bei der Messung erhaltenen Werte und ihre eventuelle Abweichung von der Norm (siehe Abbildung 9) Aufschluss über verschiedene Ursachen.

Variable	Units	Description Analysis of short-term recordings (5 min)	Frequency range
5 min total power	ms ²	The variance of NN intervals over the temporal segment	approximately ≤ 0.4 Hz
VLF	ms ²	Power in very low frequency range	≤ 0.04 Hz
LF	ms ²	Power in low frequency range	0.04–0.15 Hz
LF norm	n.u.	LF power in normalised units $LF / (Total\ Power - VLF) \times 100$	
HF	ms ²	Power in high frequency range	0.15–0.4 Hz
HF norm	n.u.	HF power in normalised units $HF / (Total\ Power - VLF) \times 100$	
LF/HF		Ratio LF [ms ²]/HF [ms ²]	

Abbildung 9: Frequenzdomänen der Herzratenvariabilität in der Kurzzeitanalyse (aus: Task Force of the European Society of Cardiology, 1996)

Veränderungen der Werte und ihre möglichen Ursachen:

Anstieg von LF: Mentaler Stress, Stehen, moderate körperliche Betätigung, während moderater Hypotension (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996; Kettunen, 2001).

Anstieg von HF: Kontrollierte Atmung, Kältestimulation des Gesichts, Drehstimulus (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Abfall von HF: Koronare Herzkrankheit, Hypertension, kongestive Herzinsuffizienz, bei erhöhtem Risiko für Herztod nach akutem Myokardinfarkt (Kettunen, 2001, Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Zur Auswertung der soeben beschriebenen Parameter haben wir uns für die schon zu Anfang beschriebene trigonometrische regressive Spektralanalyse entschieden, da sie, wie oben bereits erläutert, bei kurzen Messzeiten erhebliche Vorteile gegenüber den anderen Methoden aufweist.

2.3.3 Zusammenhang von Schmerz und Herzratenvariabilität

Funktionale Interaktionen zwischen dem kardiovaskulären System und dem schmerzregulatorischen System spielen eine wichtige Rolle im Prozess der Schmerzverarbeitung. Es weist viel darauf hin, dass bei Normotensiven die durch die Barorezeptoren vermittelten Mechanismen eine wichtige Rolle in dem sich anpassenden wechselseitigen Verhältnis von Blutdruck und Schmerzwahrnehmung spielen. Dieses anpassungsfähige Verhältnis scheint bei chronischem Schmerz wesentlich verändert zu sein, was wahrscheinlich auf eine mit dem chronischen Schmerz zusammenhängende Dysfunktion des diese Beziehung vermittelnden Signalwegs zurückzuführen ist (Bruehl & Chung, 2004). Studien haben gezeigt, dass Schmerz das durchschnittliche RR-Intervall verkürzt und die LF-Leistung ansteigen lässt. SDNN, HF-Leistung und Totalleistung wurden nicht durch Schmerz beeinflusst. Daraus lässt sich schließen, dass akuter Schmerz die efferent-sympathische kardiale Aktivierung induziert, da die LF-Leistung ohne Veränderungen der vagalen Herzratenvariablen stattfindet (Terkelsen et al., 2005).

3 Methode

3.1 Versuchspersonen

Die Versuchsgruppe setzte sich aus 15 gesunden Probanden zusammen.

Die Teilnahme war freiwillig und konnte zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden. Es lagen schriftliche Einverständniserklärungen vor und jeder Proband erhielt eine Vergütung von 50 Euro.

Da die Studie die Schmerzpsychophysiologie bei Patienten mit depressiven Störungen mittels des tonischen Hitzeschmerzmodells erforschen will, war bei der Kontrollgruppe besonders darauf zu achten, dass bei den Probanden keine psychischen Erkrankungen vorlagen. Dies wurde vor Beginn einer jeden Messung mit speziell dafür geeigneten Fragebögen (Bf-S, B-L, D-S, BDI und MPI, siehe Anlagen) untersucht.

Da die Daten der Versuchsgruppe mit den Daten eines depressiven Patientenkontingentes verglichen werden sollen, wurden bestimmte Vorgaben beachtet:

Frauen erkranken im Verhältnis von 6:4 häufiger an Depressionen als Männer, weswegen auch bei der Probandenwahl darauf geachtet werden musste, dass dieses Geschlechterverhältnis vorlag.

Außerdem war zu berücksichtigen, dass Depressionen vermehrt ab Ende Zwanzig auftreten. Deswegen erfolgte die Altersgewichtung wie folgt: Es wurden fünf Probanden, welche das 30. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, acht Probanden zwischen 30 und 45 sowie zwei Probanden ab dem 46. Lebensjahr ausgewählt.

Des Weiteren musste anhand der Anamnese sichergestellt werden, dass die Sensibilität des linken Unterarms nicht durch Verletzungen wie zum Beispiel Unterarmbrüche oder durch Erkrankungen, welche mit Sensibilitätsverlust einhergehen, beispielsweise Neuropathien, beeinträchtigt war.

Auch kardiovaskuläre Erkrankungen, Entzündungskrankheiten, Allergien und Endokrinopathien waren Ausschlusskriterien.

Letztendlich bestand die Kontrollgruppe aus sieben Studenten und acht Berufstätigen. Von den ursprünglich rekrutierten Probanden mussten acht wegen inkorrektem technischem Ablauf und zwei wegen nicht vorhandener Sensibilität des Stimulationsortes ausgeschlossen werden. Somit erfolgte die endgültige Auswertung mit den Messwerten von 15 der ursprünglich rekrutierten 25 Versuchsteilnehmer.

Die Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Universität Marburg hat dieses wissenschaftliche Projekt genehmigt.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Aufklärung der Probanden über den Versuch mit experimentell erzeugtem Schmerz wurde sehr sorgfältig und standardisiert durchgeführt. Dies ist von großer Bedeutung, da Vorabinformationen über das Auftreten und die Natur der schmerzhaften Wahrnehmung die Größe der affektiven Antworten auf experimentell erzeugten Schmerz beeinflussen können (z.B. Craig, 1996 und Price et al., 1992).

Um tageszeitliche Schwankungen der Schmerzwahrnehmungsschwellen auszuschließen, erfolgten die Untersuchungen jeweils zwischen 15 Uhr und 19 Uhr.

Dem ersten Versuchstermin folgte im Abstand von vier Wochen ein zweiter, wobei der Untersuchungsablauf jedes Mal nach einem festgelegten standardisierten Schema verlief:

Zunächst wurden der Anamnesebogen und die oben genannten Fragebögen (siehe Anlagen) mit den Probanden besprochen und anschließend von ihnen ausgefüllt. Darauf folgten detaillierte und ebenfalls standardisierte Instruktionen zur Versuchsdurchführung, welche die individuelle tonische Schmerzwellenbestimmung, die Bewertung der Einzelreize anhand einer speziellen Beurteilungsskala sowie die korrekte Blickausrichtung zur Videokamera beinhalteten. Auch wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass Brillen während der Messung abgesetzt werden müssen, keine Kaugummis gekaut werden dürfen und das Mobiltelefon ausgeschaltet sein muss. Zudem wurde

noch einmal betont, dass während der eigentlichen Messung keine Gespräche geführt werden dürfen.

Für die experimentelle Durchführung wurden den Probanden zuerst die EKG-Elektroden zur einfachen Brustwandableitung in den Positionen des 5. Interkostalraums (ICR) der mittleren Medioklavikularlinie rechts und links sowie im 8. ICR der linken vorderen Axillarlinie angelegt.

Danach wurden die beiden Elektroden zur Messung des sympathischen Hautwiderstandes an der rechten Hand auf der vorher desinfizierten Haut über dem Musculus abductor pollicis brevis und dem Musculus flexor carpi radialis mit Elefix-Paste, zur Verbesserung der Leitfähigkeit, angebracht.

Die Respirationsrate wurde mit Hilfe eines Messfühlers, der mit einem Oberbauchgurt in Höhe des Bauchnabels oberhalb des Solarplexus angebracht wurde, gemessen.

Für die Messung des tonischen Schmerzreizes wurde am linken Oberschenkel des Patienten eine Thermode angebracht, welche im Laufe des Versuches in ihrer Position variiert wurde (siehe Abb. 10).

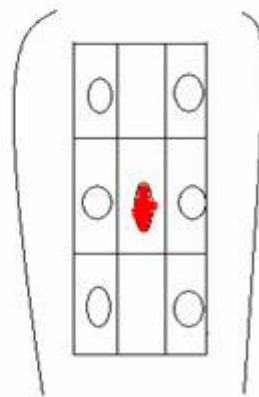


Abbildung 10: Anlage der Thermode zentral im Bereich der Stimulationsorte (weiss) zur Schmerzschwellenbestimmung (rot)

Anschließend folgte die Schmerzschwellenbestimmung für die Temperatur. Es wurden sechs Durchläufe mit wechselnder Position der Wärmeelektrode für die Temperaturschwellenbestimmung mit anschließender Ermittlung der jeweiligen Mittelwerte durchgeführt. Das Vorgehen orientierte sich an Lautenbacher et al. (1995 und 1999).

Während des gesamten Versuchsdurchlaufes saßen die Probanden mit dem Rücken zum Untersucher, um dessen Vorgehensweise nicht verfolgen zu können.

Direkt im Anschluss an die Schmerzschwellenbestimmung folgten die experimentellen Stimulationsbedingungen, die aus einem Block mit jeweils drei Unterblöcken à fünf Minuten, durch jeweils fünf Minuten Pause getrennt, bestanden. Dieser Block wurde insgesamt zwei Mal in einem Abstand von zehn Minuten durchgeführt. In dieser zehnminütigen Pause wurden die Elektroden zur Messung des sympathischen Hautwiderstandes entfernt, gereinigt und erneut mit Elefix-Paste auf die nochmals desinfizierte Haut in oben beschriebener Position angebracht.

Die einzelnen Unterblöcke bestanden jeweils aus Wärme-, Hitzestimulation oder Hitzeschmerz, welche sich in einer standardisierten Reihenfolge abwechselten.

Wärme wurde als $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter der individuell festgelegten Schmerzschwelle, Hitze als $-1\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter der individuell festgelegten Schmerzschwelle und Hitzeschmerz als $+1\text{ }^{\circ}\text{C}$ darüber definiert.

In den 5 Minuten eines Unterblockes wurde jeweils nach 50 Sekunden eine im Vorfeld erläuterte kurze Beurteilung (Rating) (siehe 3.4.2) durchgeführt. Durch die Ratings wurden die subjektiven Empfindungen für die Intensität und Aversivität festgelegt.

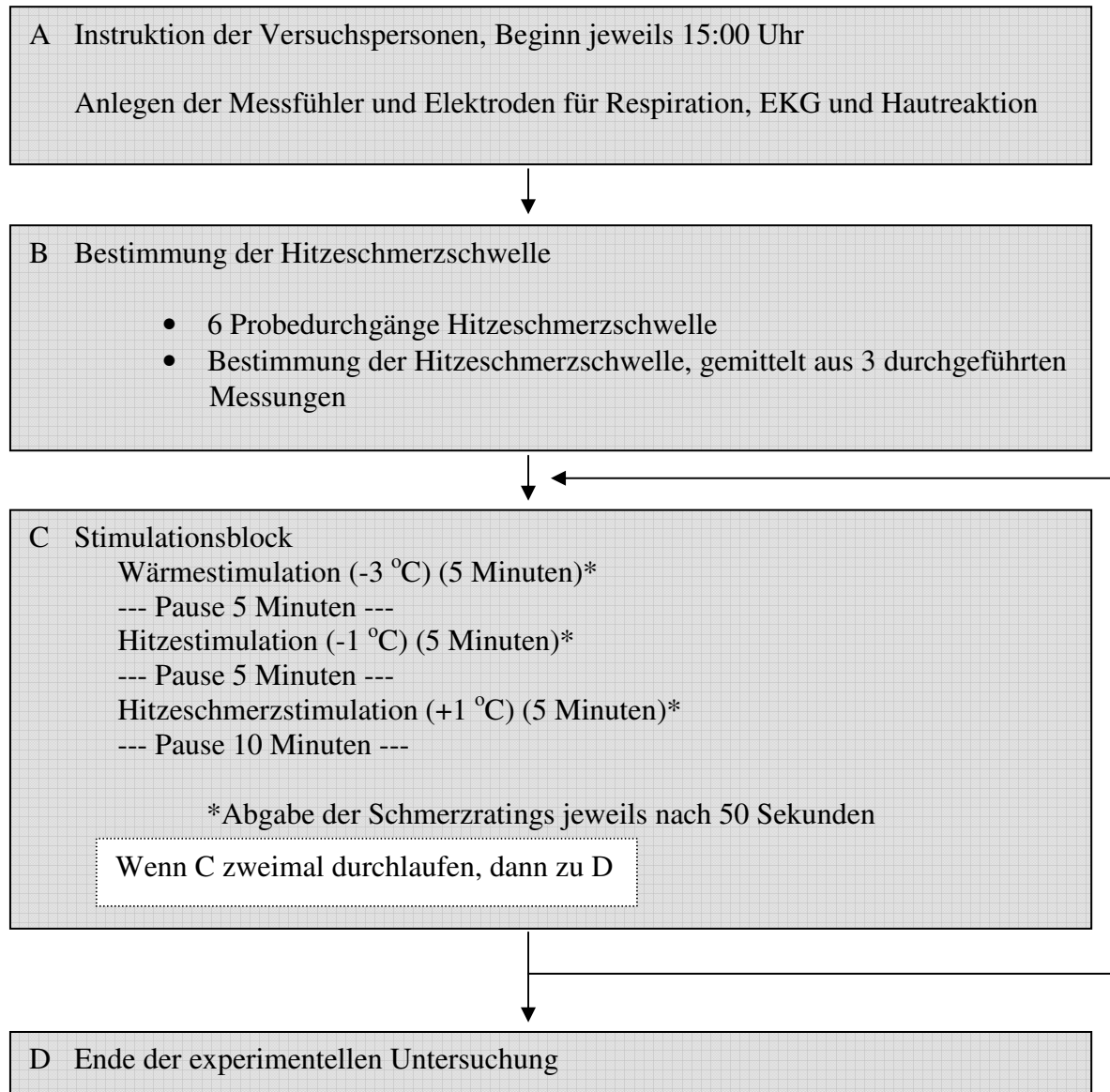


Abbildung 11: Schema der experimentellen Untersuchung

3.3 Apparatur und Prozedere

3.3.1 Schwellenbestimmung für thermische Stimulation

Die Schmerzwahrnehmungsschwelle wurde zur Anpassung der Stimulation an die individuelle Schmerzsensibilität mit dem Programm COVAS 3.0, Unterprogramm Herstellungsmethode DNIC, bestimmt. Bei dem Programm handelt es sich um eine computer-gesteuerte Untersuchungseinheit, die über eine nach dem Peltier-Prinzip arbeitende Kontaktthermode Temperaturreize appliziert (Galfe et al., 1988; Lautenbacher et al., 1990).

Bei der Untersuchung saßen die Probanden in aufrechter Position in einem bequemen Sessel. In die linke Hand bekam die Testperson eine Computermouse zur Einstellung der Schwellentemperatur. Die Taste zur Erhöhung der Temperatur war auf der Mouse silbern, die Taste zur Erniedrigung der Temperatur blau gekennzeichnet. Die Thermode wurde am linken Oberschenkel des Probanden mittig so befestigt, dass ein direkter Kontakt zwischen Thermodenoberfläche und Haut sichergestellt war. Um dies zu gewährleisten, wurden die Probanden vorher instruiert Oberschenkel freilassende Bekleidung zur Versuchsdurchführung mitzubringen.

Zur Bestimmung der Schmerzwahrnehmungsschwelle wurde ein Steuerungsprogramm benutzt, durch das die Probanden mittels selbst zu bedienender Tasten für Heizen und Abkühlen den Wert ihrer Schmerzschwelle selbst einstellen konnten. Die Instruktion zu diesem Verfahren war standardisiert. Die Temperaturschwellenwert lag bei 38 °C. Durch das Betätigen einer der beiden Maustasten konnte die Temperatur um + 0,1 °C bzw. – 0,1 °C variiert werden.

Bei jedem Probanden wurden vor der eigentlichen Schmerzschwellenbestimmung sechs Probegänge durchgeführt um ein Gefühl für die Temperatur zu bekommen. Erst danach wurde die Hitzeschmerzschwelle des Probanden wie folgt ermittelt: bei jedem Betätigen von einer der beiden Tasten änderte sich die Temperatur um – 0,1 °C bzw. + 0,1 °C. Bei Wahrnehmung des Hitzeschmerzschwellenwertes teilte der Proband dies dem Versuchsleiter mit, der den genannten Wert vermerkte und die Messung stoppte. Der so ermittelte Temperaturwert wurde als Messwert übernommen. Die Schmerzschwelle wurde so pro Proband insgesamt drei Mal ohne Veränderung der Thermodenposition bestimmt. Aus den so gewonnenen Messwerten wurde der Mittelwert berech-

net, der als Absolutwert der Schmerzwahrnehmungsschwelle für die nun folgenden Versuchsdurchgänge übernommen wurde.

3.3.2 Thermische Stimulation

Innerhalb dieses tonischen Hitzeschmerzmodells wird zwischen drei verschiedenen Bedingungen variiert: -3°C (Wärme), -1°C (Hitze) und $+1^{\circ}\text{C}$ (Hitzeschmerz). Der Ausgangspunkt dieser Variationen war die zuvor bestimmte Hitzeschmerzschwelle. Als Stimulationsort wurde der linke Oberschenkel gewählt. Das DNIC-Programm gibt un-
dulierende Hitzepulse ab, welche im Bereich von 0.3°C unter und 1°C über dem jeweils eingestellten Wert variieren. Jeder der durchgeführten Stimulationsblöcke umfasste eine Wärmestimulation, bei der der Ausgangswert um -3°C verändert wurde, eine Hitzestimulation, bei der der Ausgangswert um -1°C verändert wurde, und eine Hitzeschmerzstimulation, bei der zu dem ursprünglich bestimmten Wert noch 1°C hinzugerechnet wurde.

Bei Intolerabilität des zugeführten Reizes bestand jederzeit die Möglichkeit, die Thermode sofort abkühlen zu lassen. Das Unterprogramm DNIC im Programm COVAS 3.0 produziert bei entsprechenden Einstellungen einen über längere Zeiträume für den Probanden risikofreien tonischen Schmerz. Der Proband hat hierbei zu jedem Zeitpunkt Kontrolle über das Geschehen und kann die Messung bei Bedarf sofort abbrechen.

3.4 Fragebogeninstrumente

3.4.1 Fragebögen vor Beginn der eigentlichen Versuchsdurchführung

Vor Beginn der Messungen wurden jedem Probanden ein Anamnesebogen, verschiedene Depressionsfragebögen sowie ein MPI-Schmerzfragebogen vorgelegt.

Der Anamnesebogen diente dazu, kardiovaskuläre Erkrankungen, Entzündungskrankheiten, Allergien, Endokrinopathien sowie Störungen der Somatosensorik auszuschließen.

Durch die unterschiedlichen Depressionsfragebögen sollte das Vorliegen einer depressiven Störung abgeklärt werden. Es wurden die für Depressionsstudien üblichen psychopathologischen Beurteilungs-Skalen eingesetzt: die Beck Depression Scale (BDI), eine Befindlichkeitsskala (Bf-S), eine Beschwerdeliste (D-L) und eine Depressivitätsskala (D-S) (siehe Anlagen).

Mittels des MPI-Schmerzfragebogens konnte ermittelt werden, ob bei dem Probanden innerhalb der letzten vier Wochen Schmerzereignisse aufgetreten waren und wenn ja, welcher Natur sie gewesen waren.

3.4.2 Ratingskala während der eigentlichen Versuchsdurchführung

Für die Ratings wurde eine numerisch Ratingskala (siehe Anlagen) benutzt, welche dazu diente, die Schmerzintensität zu spezifizieren. Die Skala reichte von 0 (keine Reizung spürbar) bis 100 (Schmerz ist nicht mehr tolerabel) wobei der Anker bei 50 lag und als „ganz leicht schmerzhafter Reiz“ definiert war. Die Punkte 0, 50 und 100 sind auf der Skala mit „kein spürbarer Reiz“, „ganz leicht schmerzhafter Reiz“ und „Schmerz ist nicht mehr tolerabel“ verbal definiert. Mit dieser verbalen Definition der verschiedenen auf der Ratingskala verzeichneten Zahlen, soll dem Patienten das Einordnen seiner Schmerzempfindung erleichtert werden.

Um die Einschätzung des phasischen Schmerzes zu erleichtern, wurde den Probanden außerdem eine visuelle Analogskala vorgelegt.

3.5 Aufnahmetechnik und Datenverarbeitung

Die Datenerfassung erfolgt mit SUEmpathy 100, einem Gerät für kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems der Firma Suess. Das Datenerfassungsgerät „UniBox80“ ermöglicht eine 8-kanalige Datenerfassung bei beliebiger Kombination der Messverstärker, wobei die Datenerfassung über Biosignalverstärker und Signalwandler erfolgt, die in die Ableit- oder Verbindungskabel integriert sind. Durch eine Verstärkung unmittelbar am Ableitungsort werden sehr störungsarme Signalaufzeichnungen möglich.

Zur Erfassung des EKGs wurde der EKG-Verstärker EKG1100 verwendet (Kanal 1). Die Respiration wurde mit Hilfe des Respirationsverstärker RESP4000 (Kanal 2) und der sympathische Hautwiderstand mittels SSR7000 (Kanal 3) aufgezeichnet. Das Triggerkabel wurde mit dem Verstärker an Kanal 4 angeschlossen.

Für den Versuch wurde im Programm SUEmpathy 100 das Protokoll „Thermostimulation“ verwendet. Es erfolgt dann eine optische Signalübertragung an den Computer. Nach jeweils einem Unterblock wurden die Daten gespeichert.

Mittels des Programms SUEmpathy wurden 16 die Herzaktion betreffenden (HF) Variablen und eine Variable, welche die Respiration widerspiegelt (R), aufgezeichnet. Diese Variablen werden nun im Folgenden näher erläutert:

HF1: Mittlere Herzfrequenz

Der Mittelwert gibt Aufschluss über den Durchschnittswert der vorliegenden Werte. Er ist in unserem Fall identisch mit der mittleren Herzfrequenz.

HF2: mittleres RR-Intervall (ms)

Das RR-Intervall ist der Kehrwert der Herzfrequenz. Die Einheit ist hierbei Millisekunden (ms).

HF3: Maximum2 (BpM)

Das Maximum gibt den Höchstwert an, den die Herzfrequenz im analysierten Zeitintervall erreicht. Die Einheit ist hierbei Beats per Minute (BpM).

HF4: MaxStelle (ms)

Die gemessenen Daten wurden in Millisekunden angegeben.

HF5: Minimum1 (ms)

Das Minimum gibt den niedrigsten Wert an, den das RR-Intervall im analysierten Zeitintervall erreicht. Die Einheit sind hierbei Millisekunden (ms).

HF6: Minimum 2 (BpM)

Das Minimum gibt den niedrigsten Wert an, den die Herzfrequenz im analysierten Zeitintervall erreicht. Die Einheit ist hierbei Beats per Minute (BpM).

HF7: MinStelle (ms)

Die MinStelle wurde in Millisekunden angegeben.

HF8: Delta (ms)

Der Wert für Delta wurde in Millisekunden angegeben.

HF9: Standarddeviation. StdDev (ms)

Die Standardabweichung ist ein Streuungsmaß. Streuungsmaße machen Aussagen darüber, wie weit Messwerte einer Messwertreihe um einen Mittelwert streuen. Sie ist in unserer Testreihe abhängig von der Anzahl der RR-Intervalle während der Testdauer.

HF10: Variationskoeffizient (%)

Er ist das Maß für Herzratenvariabilität innerhalb einer Stichprobe. Er berechnet sich indem die Standardabweichung durch die durchschnittliche Länge der RR-Intervalle geteilt wird. Allgemein ist anerkannt dass mit ihm ein Maß für die Kontrolle des Nervus vagus definiert ist.

HF11: RMSSD (root mean squared of successive differences)

Das Merkmal RMSSD bildet ein Maß für die Streuung aufeinander folgender RR-Intervalle. Er wird auch als Arrhythmiemaß bezeichnet. Durch ihn können die Kurzzeitvariationen der RR-Intervalle innerhalb der Testzeit beurteilt werden

HF12: VLF-Bandleistung (ms²) (<0,05 Hz)

Die VLF-Bandleistung ist die niedrigfrequenteste Komponente der drei Frequenzbänder. Sie gibt den Minutenrhythmus an und beschreibt unter anderem den Einfluss der Thermoregulation.

HF13: LF-Bandleistung (ms²) (0,05-0,15 Hz)

Auch die LF-Bandleistung ist niederfrequent. Sie gibt den 10-Sekunden-Rhythmus wieder und beschreibt die barorezeptorische Aktivität über Blutdruckwellen III. Ordnung.

HF14: HF-Bandleistung (ms²) (0,15-0,6 Hz)

Die HF-Bandleistung ist die hochfrequenteste Komponente und ist als maximale Leistung bei mittlerer Atemfrequenz definiert, wobei sie respiratorisch, parasympathisch vermittelte Herzfrequenzveränderungen beschreibt.

Die Gesamtleistung, auch **Total Power** (TP) genannt, der Zeitreihe erhält man durch Aufsummierung der drei Bandleistungen: **TP = VLF + LF + HF**

HF15: HF/LF-Ratio

Die HF/LF-Ratio ist ein Maß der parasympathisch/sympathischen Balance. Hohe HF/LF-Ratio-Werte spiegeln das Überwiegen der parasympathischen Aktivität wider, wohingegen niedrige Werte ein Überwiegen der sympathischen Aktivität widerspiegeln.

HF16: LF/HF-Ratio

Sie wird als Maß der sympathovagalen Balance bzw. als Spiegel der sympathischen Regulierung betrachtet.

R1: Mittelwert Respiration (CpM)

Bei einem Erwachsenen beträgt die Atemfrequenz, also die durchschnittliche Zahl der Ein- und Ausatmungen pro Minute, unter Ruhebedingungen ungefähr 12-15 Atemzüge pro Minute.

Der Nervus vagus erfasst über seine sensiblen Fasern (Rami bronchiales und pulmonales) auch die Ausdehnung der Lunge. Falls diese ein gewisses Maß überschreitet, wird die Inspiration reflektorisch begrenzt (Hering-Breuer-Reflex).

Auch zeitlich nicht äquidistante RR-Abstände können im Rahmen der Spektralanalyse des SUEmpathy100-Programmes verarbeitet werden. Dies ist mit einem Algorithmus der Trigonometrischen Regressiven Spektralanalyse (TRS) möglich, welcher im Vergleich zum Ansatz der Fourier-Transformation (FFT) und den autoregressiven Modellen (AR(p)-Modellen) erhebliche Vorteile aufweist. Von besonderer Bedeutung für unsere Versuchsdurchführung ist hierbei die Tatsache, dass kurze Zeitreihen analysiert werden können, wobei eine zeitliche Äquidistanz nicht erforderlich ist.

3.6 Statistische Auswertungen der Daten

Die Daten wurden mittels des Programms SUEmpathy 100 erfasst und mit dem Statistikprogramm SPSS 12.0 ausgewertet.

3.6.1 Kolmogorov-Smirnow-Test

Für alle Variablen wurde der Kolmogorov-Smirnow-Test durchgeführt.

Dieser Test prüft die Übereinstimmung zweier Verteilungen bei unabhängigen Stichproben. Entscheidend ist, dass die gemessenen Zufallsvariablen zweier Stichproben

prinzipiell stetig sind. Als Ergebnis unserer Auswertung zeigte sich, dass alle Variablen normalverteilt waren.

3.6.2 Univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung

Die gewonnen Messdaten wurden alle mit einer univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung ausgewertet. Diese Analyse ist ein statistisches Verfahren, welches überprüft, ob unterschiedliche Ausprägungen einer (univariat) unabhängigen Variablen eine oder mehrere abhängige Variablen in signifikanter Weise beeinflussen.

4 Ergebnisse

4.1 Subjektive Werte

4.1.1 Einfluss der Stimulation auf die Bewertung der Empfindungsintensität

Der Einfluss der tonischen thermischen Stimulation ist in Abbildung 12 dargestellt, wobei die Ratings, die selbst auf einer Skala von 0 bis 100 liegen, über einen Stimulationszeitraum von 5 Minuten abgebildet sind.

Die für alle drei Stimulationsarten gemittelten Werte zeigen im jeweiligen Verlauf eine erkennbare Kurventendenz:

Die Kurve für den Hitzeschmerz beginnt bei 50 knapp unter dem als „eben merklicher Schmerz“ definierten Ankerpunkt (0 = „kein Schmerz“, 100 = „stärkster vorstellbarer Schmerz“) und steigt unter andauernder Stimulationsbedingung kontinuierlich bis zur fünften Minute an.

Im Kurvenverlauf der Stimulationsbedingungen für Wärme und nichtschmerzhafte Hitze zeigt sich eine leichte Parallelität, wobei letztere immer leicht über der Kurve für Wärme liegt. Beide Kurven fallen im Verlauf der Stimulation kontinuierlich ab.

Wie oben bereits zu erkennen ist, können im Hinblick auf die Kurvenverläufe zwei Tendenzen festgestellt werden:

Im zeitlichen Verlauf der Hitzeschmerzstimulation steigt die Kurve deutlich an, was bedeutet, dass der Schmerz über die Dauer der Stimulation zunimmt. Es findet eine Sensitivierung statt.

Im Vergleich dazu nimmt die Intensitätsbewertung der Wärme- und der Hitzestimulatio-
on im zeitlichen Verlauf ab, es findet eine Adaptation statt. Man kann hierbei erkennen dass der Faktor Zeit bei allen drei Stimulationsbedingungen einen signifikanten Einfluss hat (siehe Tabelle 1).

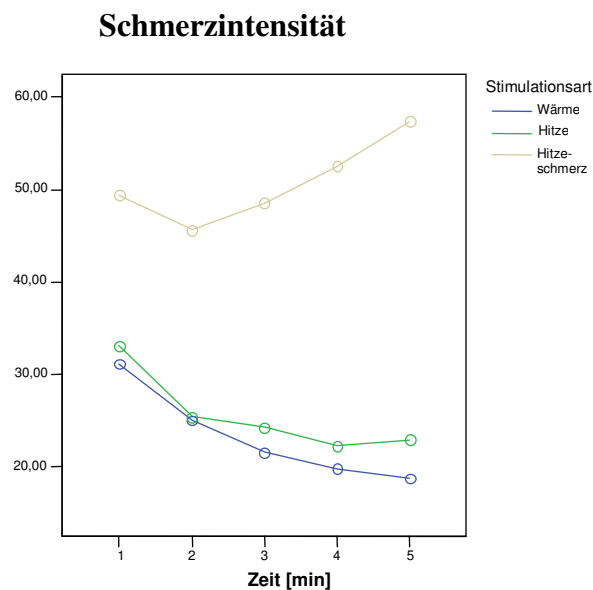


Abbildung 12: Numerische Werte des Intensitätsratings für Schmerz in den ersten fünf Minuten der thermischen Stimulation

Tabelle 1: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Schmerzintensität

Faktor	F	p	df Hypothese	df Fehler
Zeit	5,647	0,001	4	39
Zeit*Stimulation	2,344	0,026	8	80

4.1.2 Einfluss der Stimulation auf die Bewertung der Empfindungsaversivität

In den Verlaufskurven der verschiedenen Ratings der Empfindungsaversivität findet sich ein ähnliches Verlaufsmuster wie in den Ratings der Empfindungsintensität. Die Unterschiede in den numerischen Ratings unter den Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz sind anhand des Verlaufes der Kurvenschar in Abb. 13 deutlich zu erkennen.

So zeigt sich im Verlauf der Kurven der Stimulationsarten Wärme und Hitze wieder ein paralleler Verlauf. Unter der Stimulationsbedingung Wärme bewegt sich die Aversivitätsbewertung von ihrem Ausgangswert im Verlauf der Messung bis zur fünften Minute kontinuierlich abwärts, was darauf schließen lässt, dass die Aversivität im Verlauf der Stimulation abnimmt. Parallel verhält es sich hierbei mit der Aversivitätskurve der Hitzestimulation, welche jedoch im Verlauf zu jedem Zeitpunkt als aversiver bewertet

wird, als dies bei der Wärmestimulation der Fall war. In beiden Fällen liegen die während der Messung erhobenen Ratings unter dem Anker 50.

Vergleicht man die Tendenz dieser beiden Kurven mit der Tendenz der Aversivitätskurve der Schmerzstimulation, sticht hervor, dass die Schmerzkurve nach den ersten beiden Minuten bis zum Schluss der Stimulation kontinuierlich ansteigt.

Daraus lässt sich folgern, dass die Bedingung Hitzeschmerz wesentlich aversiver empfunden wurde als die Stimulationsbedingungen Wärme und Hitze.

Man kann auch hier, wie schon zuvor bei der Bewertung der Intensität, sehen, dass der Faktor Zeit auch bei der numerischen Aversivitätsbewertung eine signifikante Rolle spielt.

Betrachtet man nun den Einfluss der Stimulation sowohl auf die Empfindungsintensität als auch auf die Empfindungsaversivität, so fällt auf, dass die Stimulationsbedingungen weniger aversiv als intensiv empfunden werden.

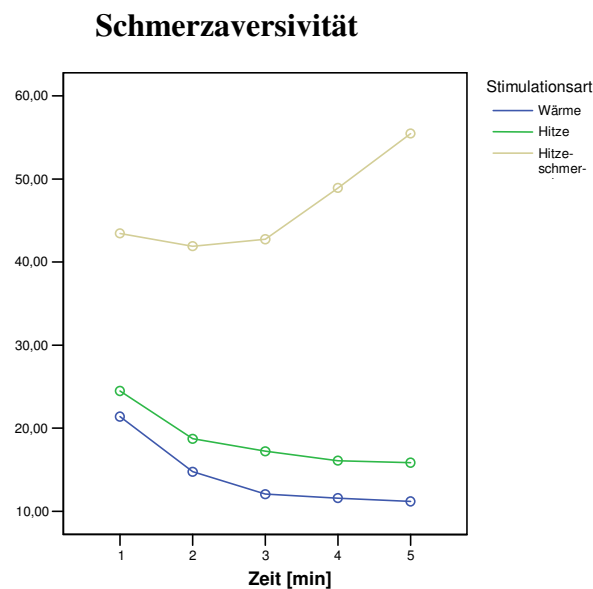


Abbildung 13: Numerische Werte des Aversitätsratings für Schmerz in den ersten fünf Minuten der thermischen Stimulation

Tabelle 2: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Schmerzaversivität

Faktor	F	p	df Hypothese	df Fehler
Zeit	3,264	0,021	4	39
Zeit*Stimulation	2,041	0,052	8	80

4.2 Ergebnisse der Herzratenanalyse

Nun folgen die Ergebnisse der elektrophysiologischen Parameter, welche mittels Herzratenanalyse sowie durch Messung der Respirationsrate erhoben wurden.

Im Rahmen der Messung der Herzratenvariabilität wurden 16 Parameter erhoben, von denen vier signifikante Ergebnisse lieferten.

Hierzu zählt die mittlere Herzfrequenz, gemittelt über alle Probanden sowie das über alle Probanden gemittelte Minimum der Herzfrequenz. Außerdem ergab die über alle Probanden gemittelte maximale Leistung der mittleren Atemfrequenz, die sogenannte Hochfrequenz-Bandleistung, welche die respiratorisch parasymphatisch vermittelte Herzfrequenzveränderung beschreibt, signifikante Ergebnisse. Die sympathovagale Balance, beschrieben durch die LF/HF-Ratio, ergab als Spiegel der sympathischen Regulierung signifikante Werte.

Auch die Reaktion der verschiedenen Herzparameter auf den Einfluss der unterschiedlichen experimentellen Stimulationen ist wie schon zuvor über den Stimulationszeitraum von fünf Minuten in separaten Diagrammen dargestellt. Wie sich der Einfluss der verschiedenen Stimulationsbedingungen auf die einzelnen Parameter darstellt, wird nun im Folgenden erläutert.

4.2.1 Einfluss der Stimulation auf die mittlere Herzrate (ms) (HF2)

Betrachtet man die Kurvenverläufe für die Stimulationsbedingungen Wärme und Hitze, so kann man eine leichte Parallelität im Verlauf erkennen.

Die gemittelten Werte der Wärmestimulation liegen, außer in der 3. Minute, in der sie mit dem Wert der Hitzestimulation übereinstimmen, im Verlauf über den Werten der Hitzestimulation.

Beide Kurven fallen in den ersten 3 Minuten ab, steigen in der vierten Minute noch einmal fast identisch an, um dann gegen Ende der Stimulationsbedingung auf einen deutlich tieferen Endwert abzufallen.

Der Ausgangswert der Stimulationsbedingung Schmerz fällt von ihrem Ausgangswert in den ersten Minuten ab, um sich gegen Ende der Messung oberhalb der Endwerte der Wärme- und Hitze Kurve einzupendeln.

Generell kann man sagen, dass der Faktor Zeit einen signifikanten Einfluss auf die Mittelwerte des RR-Intervalls hat. Im Verlauf der Messung kommt es zu einer Verkürzung des RR-Intervalls, was einem Anstieg der Herzfrequenz entspricht. Dies kann durch den zunehmenden Stress während der Messung bedingt sein. Die Wechselwirkung zwischen Zeit und Stimulationsart (Wärme, Hitze, Hitzeschmerz) ist jedoch nicht signifikant.

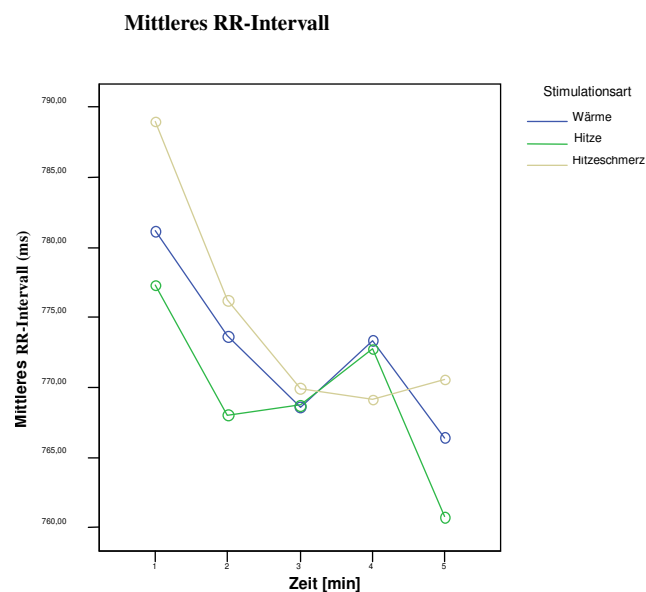


Abbildung 14: Werte des mittleren RR-Intervalls für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz in den ersten fünf Minuten der Versuchsdurchführung

Tabelle 3: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Mittelwerte des RR-Intervalls

Faktor	F	p	df Hypothese	df Fehler
Zeit	4,669	0,004	4	39
Zeit*Stimulation	0,923	0,502	8	80

4.2.2 Einfluss der Stimulation auf den Mittelwert des Minimums der Herzfrequenz (BpM) (HF6)

Aus der Abbildung 14 ist klar ersichtlich, dass in allen drei Stimulationsbedingungen die Herzfrequenz (BpM) von einem niedrigem Ausgangswert im Laufe der Stimulationsdauer auf einen höheren Endwert ansteigt. Diese zeitliche Abhängigkeit ist in allen drei Stimulationsarten (Hitzeschmerz, Hitze und Wärme) vorzufinden und signifikant.

Bewertend kann man sagen, dass der Faktor Zeit sehr wohl einen signifikanten Einfluss auf den Mittelwert der Herzfrequenz hat. Eine signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit und Stimulationsart ist hingegen nicht zu erkennen. Auch zwischen den drei Stimulationsarten kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Zum Beispiel wird im Vergleich bei der Wärmestimulation kein stärkerer Anstieg der Herzfrequenz als unter Hitzeschmerzbedingungen festgestellt.

Auch sieht man, dass sich die Kurve für die Stimulationsbedingung Wärme als niedrigste Stimulationsfrequenz im Verlauf der Messung zu mehr Sympatikonotus verschiebt, was darauf hindeuten könnte, dass dies durch den Untersuchungsstress ausgelöst wird.

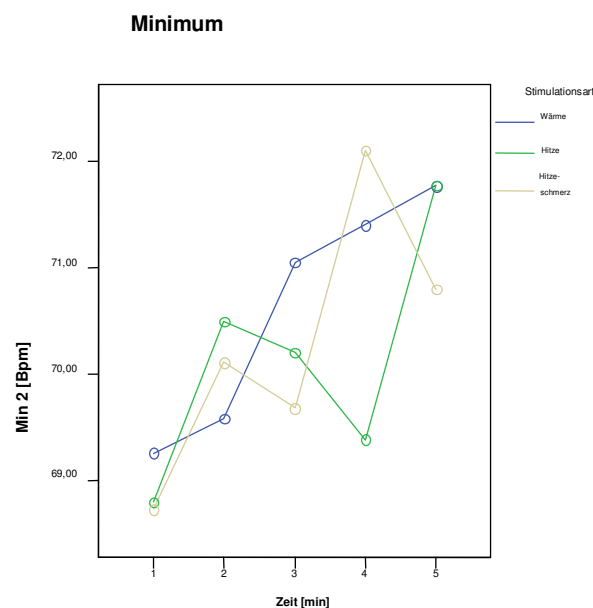


Abbildung 15: Mittelwerte der minimalen Herzfrequenz Min 2 (Bpm) für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz in den ersten fünf Minuten der Versuchsdurchführung

Tabelle 4: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Mittelwerte des Min 2 (BpM)

Faktor	F	p	df Hypothese	df Fehler
Zeit	4,180	0,007	4	39
Zeit*Stimulation	1,206	0,306	8	80

4.2.3 Einfluss der Stimulation auf die Mittelwerte der Hochfrequenz-Bandleistung (HF14)

Für die Stimationsbedingung Wärme fällt die Kurve vom Ausgangswert über die gesamte Messzeit konstant ab.

Die Kurven für die Stimationsbedingungen Hitze als auch Hitzeschmerz fallen in den ersten beiden Minuten kontinuierlich ab, wobei beide Kurven fast parallel verlaufen. Nach der zweiten Minute steigen beide Kurven wieder an, um dann gegen Ende der Messung erneut abzufallen. Hierbei liegt die Kurve der Hitzestimulation deutlich über der der Hitzeschmerzstimulation.

Wiederum kann man feststellen, dass der Zeitfaktor einen signifikanten Einfluss auf die Mittelwerte der HF-Bandleistung hat. Dagegen sind die Wechselwirkung zwischen Zeit und Stimationsart (Wärme, Hitze, Hitzeschmerz) nicht signifikant.

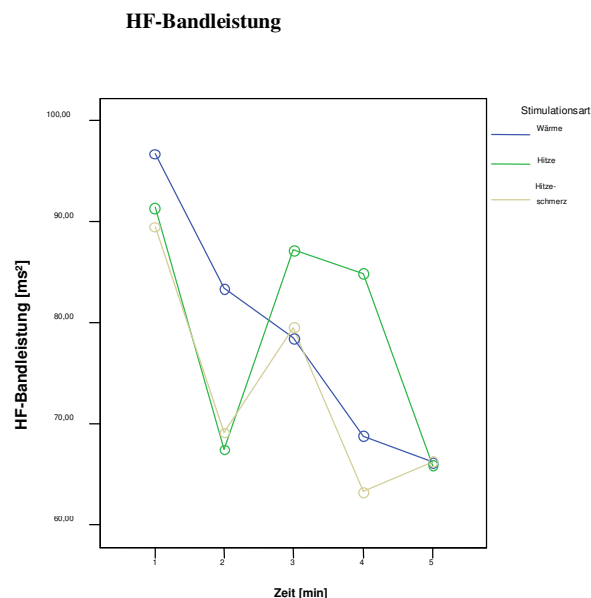


Abbildung 16: Mittelwerte der HF-Bandleistung für die Stimationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz in den ersten fünf Minuten der Versuchsdurchführung

Tabelle 5: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Mittelwerte der HF-Bandleistung

Faktor	F	p	df Hypothese	df Fehler
Zeit	3,249	0,022	4	39
Zeit*Stimulation	0,795	0,608	8	80

4.2.4 Zusammenfassung nicht signifikanter Ergebnisse

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich bei 13 von 16 gemessenen Herzvariablen, dass weder die Zeitkomponente noch die Wechselwirkung zwischen Zeit und Stimulationsart einen signifikanten Einfluss hatten. Ebenso ergaben sich für die Respirationsrate keine Signifikanzen, möglicherweise, weil dies gemessen an den verhältnismäßig geringen Stimulationsreizen zu ungenau ist.

Es wurden jedoch verschiedene Tendenzen deutlich:

Der Mittelwert des absolut gemessenen Minimums zeigte einen leichten Trend hinsichtlich der Stimulationsart. Unter der Hitzeschmerzstimulation kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des gemessenen absoluten Minimums, was wiederum durch einen Anstieg der Herzfrequenz unter Schmerz erklärt werden könnte.

Die Messwerte des Arrhythmiemaßes RMSSD (HF11), welches ein Maß für die Streuung aufeinanderfolgender RR-Intervalle ist, sowie die Mittelwerte der gemessenen Standardabweichung (HF9) zeigen einen leichten Trend hinsichtlich des Einflusses des Faktor Zeit.

5 Diskussion

In dieser Studie wurden die Auswirkungen klinischer Schmerzen auf die subjektive Schmerzantwort und elektrophysiologischen Parameter erfasst sowie ein für die Administration tonischen Hitzeschmerzes passendes Stimulationsmodell evaluiert.

Dabei kam das tonische Hitzeschmerzmodell zur Verwendung, dessen Vorteile darin liegen, die Erzeugung stabiler Schmerzzustände über einen längeren Zeitraum zu ermöglichen, Gewebeschäden zu vermeiden sowie über einen längeren Zeitraum stabile Schmerzzustände zu erzeugen. Aufgrund der Summierung einzelner Hitzepulse in einem bestimmten Frequenzbereich gelingt es einen tonischen Hitzeschmerz hervorzurufen, welcher in Intensität und Aversivität differenzierbar ist. Ein weiterer Vorteil ist die gute Kontrollierbarkeit des administrierten Reizes, da während der gesamten Testung keine für den Probanden untolerierbaren Empfindungen hervorgerufen werden (Huber et al., 2006; Lautenbacher et al., 1995). In dieser Pilotstudie wurde das tonische Hitzeschmerzmodell zunächst ausschließlich an gesunden Probanden angewandt.

Zur Erfassung der Stimulationseffekte auf die psychophysiologischen Variablen (Herzfrequenzmessung, Respiration) erfolgte eine Aufzeichnung dieser Parameter mittels des Programms SUEmpathy 100 (Powerspektren). Die subjektive Schmerzantwort (Intensität und Aversivität) wurde mittels einer numerischen Ratingskala erfasst. Insgesamt erfolgten 6 Versuchsdurchläufe à 5 Minuten, die mit je einer von 3 unterschiedlichen Stimulationsbedingungen durchgeführt wurden. Die Auswertung der psychometrischen (Schmerzskala) und psychophysiologischen Daten erfolgte mittels des Programms SPSS, mit dem eine univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt wurde. An Hand der gewonnenen Daten sollte die vor Beginn der Messung aufgestellte Hypothese geprüft sowie die Reliabilität des tonischen Hitzeschmerzmodells für weiterführende Studien an Patienten mit psychischen Störungen getestet werden. Die Hypothese besagt, dass tonische Hitzeschmerzstimulation keinen Unterschied zu Hitze- bzw. Wärmestimulation macht.

Insgesamt deuten die an den gesunden Probanden erhobenen Ergebnisse auf replizierbare Tendenzen hin, welche auch schon in früheren Studien erkennbar waren (Lautenbacher et al., 1995). So zeigte sich auch in unserer Studie, dass es beim tonischen Hitze-

schmerzmodell, anders als beim Cold Pressor Test (CPT), keine Dichotomie der Versuchspersonen („Schmerz-Sensitive“ vs. „Schmerz-Tolerante“) gibt.

Bezüglich des tonischen Hitzeschmerzmodelles zeigen die Ergebnisse, dass es sich hierbei um ein reliables und valides Schmerzmodell mit zuverlässiger Erzeugung von tonischem Schmerz handelt, was auch schon in früheren Studien von Lautenbacher et al. (1995) sowie in der EEG-Studie von Huber et al. (2006) gezeigt werden konnte.

Für die Respirationsrate ergaben sich keine Signifikanzen, möglicherweise weil dieses Maß auf Grund der verhältnismäßig geringen Stimulationsreize zu ungenau ist.

Betrachtet man die Messergebnisse für die verschiedenen Größen der Herzratenanalyse so fällt auf, dass es nur bei drei der sechzehn Herzratenparametern zu einem signifikanten Einfluss des Faktors Zeit gekommen ist: So zeigte sich sowohl unter der Wärme-/Hitze-/Hitzeschmerzstimulation ein konsistenter Zeiteffekt auf die mittlere Herzfrequenz ($p=0,004$: Reduktion), die Mindestherzfrequenz ($p=0,007$: Anstieg) sowie auf die Hochfrequenz-Bandleistung ($p=0,022$: Reduktion).

5.1 Subjektive Daten: Intensitäts- und Aversivitätsratings

Zu den subjektiv wahrgenommenen Empfindungen zählten die Intensität und die Aversivität der Schmerzwahrnehmung, welche nach jedem Durchgang von den Probanden bewertet wurden. Bei der statistischen Auswertung der subjektiven Schmerzwahrnehmungen zeigte sich sowohl für die Intensität als auch für die Aversivität ein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit.

So zeichnete sich beim Hitzeschmerz eine an Hand der Rating-Skalen erfasste Zunahme der empfundenen Intensität sowie eine Abnahme bei Wärme und Hitze über die Zeit ab.

Unter der Stimulationsbedingung „Tonischer Hitzeschmerz“ zeigte sich sowohl für die Intensität als auch für die Aversivität jeweils ein Kurvenanstieg, also ein Anstieg der Intensität und Aversivität für den administrierten Reiz. Hieraus kann geschlossen werden, dass bei beiden Empfindungen im Laufe der Stimulationsbedingung eine Sensitivierung für den administrierten Hitzestimulus stattfand, was sich auch im subjektiven Empfinden der Probanden widerspiegelte. Diese Sensitivierung kann durch den Vor-

gang der sogenannten Langzeitpotenzierung erklärt werden: Wie schon im Theorieteil erläutert (siehe Absatz 2.2.2), kommt es durch die hochfrequente Reizung zum Öffnen der NMDA-Kanäle, was wiederum zu einer Erniedrigung der Reizschwelle des nachgeschalteten Neurons und einer Übererregbarkeit der postsynaptischen Zelle führt.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Kurven für die Stimulationsbedingungen „tonische nicht schmerzhaftes Hitze“ und „tonische Wärme“, so fällt auf, dass beide Kurven im Verlauf sowohl für die Intensität als auch für die Aversivität abfallen. Folglich findet bei beiden Stimulationsbedingungen eine Adaptation der Schmerzwahrnehmung des Probanden an die Versuchsbedingungen statt.

An Hand dieser Messergebnisse wird deutlich, dass das tonische Hitzeschmerzmodell eine dem klinischen Schmerz sehr nahe kommende Stimulationsbedingung ist: Es findet sich eine deutliche Schmerzantwort der subjektiven Parameter auf die Stimulationsbedingung „tonischer Hitzeschmerz“, welche sich deutlich von den unter den Stimulationsbedingungen „Wärme“ und „Hitze“ erhaltenen Ergebnissen unterscheidet.

Analysiert man die verschiedenen Kurven der Aversivitäts- und Intensitätsratings, so fällt auf, dass die Aversivitätskurven für alle drei Stimulationsbedingungen größtenteils unter denen der Intensität liegen.

Betrachtet man die Kurve der Stimulationsbedingung „tonischer Hitzeschmerz“ nun näher, so könnte man die gemachte Beobachtung wie folgt deuten: Die administrierte Stimulation wird von Anfang an als sehr intensiv empfunden, so dass ein kontinuierlicher Anstieg der Kurve von Minute zu Minute vorliegt. Dies wurde auch schon von Lautenbacher et al. (1995) beobachtet. Die Aversivität hingegen wurde von den Probanden erst nach einer gewissen Stimulationszeit als unangenehm empfunden. Beim Anstieg der Empfindung von Intensität und Aversivität liegt also eine gewisse Latenz vor. Auch die Intensitäts- und Aversivitätsratings der Stimulationsbedingungen „nicht schmerzhaftes tonische Hitze“ und „Wärme“ zeigen, dass die verschiedenen Stimulationen von Anfang an sehr intensiv aber erst später als unangenehm empfunden werden.

Man sollte sich auch verdeutlichen dass zwischen den beiden Stimulationsbedingungen „Hitzeschmerz“ und „Hitze“ gerade einmal 2°C Temperaturunterschied vorliegen. Dies

wirkt sich signifikant auf die subjektiven Ratings, jedoch nur geringfügig auf die physiologischen Parameter aus.

Hierfür gibt es nun verschiedene Erklärungsansätze:

Zum einen könnte die Erwartungshaltung der Probanden eine Rolle spielen, zum anderen könnten aber auch Faktoren wie die Umgebungstemperatur/Hauttemperatur und geschlechtsspezifische Werte eine Rolle spielen.

5.1.1 Einfluss der Erwartungshaltung

Rhudy et al. (2001) beschrieben, dass sowohl bei mittelmäßiger Aufregung als auch bei negativer Emotion das Schmerzempfinden gesteigert wird. Eine weitere Studie von Rhudy et al. (2000) ergab, dass Ängstlichkeit das Schmerzempfinden verstärkt, wohingegen es durch Furcht verringert wird.

Physiologisch erklären die oben genannten Studien diesen Effekt so, dass die affektive Regulation einer physiologischen Schreckreaktion („startle response“), welche ein Verteidigungsmechanismus ist, über den gleichen neurologischen Weg aktiviert wird wie die Schmerzregulation. Auf diese gemeinsame neurologische Bahn führen die Wissenschaftler es zurück, dass positive Emotionen Schmerz hemmen, wohingegen negative Emotionen den Schmerz verstärken.

So stellten France et al. (2002) in ihren Untersuchungen fest, dass ein Hang zum Schwarzmalen, d.h. zum sich hilflos fühlen und Situationen überzubewerten, mit einer erhöhten Inzidenz von klinischen und experimentellen Schmerzen einhergeht. Auch Edwards et al. (2006) stellten fest, dass dieses Schwarzsehen mit höheren Schmerzzratings und einem verstärkten Anstieg des Schmerzes einhergeht.

Betrachtet man diese Ergebnisse nun im Hinblick auf die vorliegende Studie, kann man Folgendes daraus schließen: die Probanden wurden zwar vor Beginn der Versuchsdurchführungen über den Testverlauf unterrichtet, wussten aber während des Versuchsdurchlaufes nicht, welche Temperatureinstellung als nächstes folgte. Dies kann bereits zu einer geringen körperlichen Erregung führen. Diese körperliche Erregung und die

negative Emotion, die an die Administration des Hitzeschmerzes gekoppelt sind, können dazu führen, dass das Schmerzempfinden der Probanden verstärkt wird.

5.1.2 Einfluss der Raumtemperatur

Studien haben ergeben, dass die Raumtemperatur eine entscheidende Rolle im Bezug auf das Schmerzempfinden spielt. So fanden Strigo et al. (2000) heraus, dass die Raumtemperatur sowohl die Hitze- (44-50°C) als auch die Kältewahrnehmung (0-25°C) beeinflusst. Intensitätsratings zeigten die Tendenz, in einer kalten Umgebung niedriger zu sein als in einer hautgleichen Umgebungstemperatur. Im Bezug auf die Intensitätsratings zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer neutralen und einer warmen Umgebungstemperatur. Die Aversivitätsratings ergaben, dass Kältereize in einem kalten Raum unangenehmer empfunden wurden als Hitzereize. Umgekehrt war festzustellen, dass Hitzereize in einem warmen Raum als unangenehmer empfunden wurden. Die Forscher fanden zudem heraus, dass eine durchschnittliche Umgebungstemperatur die Ratings im Bezug auf Wärme (37-40°C) oder mechanischen Stimulus nicht verändert. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass eine herabgesetzte Körpertemperatur in Folge kalter Umgebungstemperatur Hitzeschmerz reduziert.

Der vorliegende Versuch fand immer in der gleichen Umgebung statt, im Sommer wie auch im Winter. Die je nach Jahreszeit nach oben bzw. unten schwankende Raumtemperatur wurde in diesem Versuch nicht berücksichtigt. Es ist also möglich, dass es zu einer Beeinflussung der Ratings durch die Umgebungstemperatur gekommen ist.

5.1.3 Einfluss von Geschlecht

Generell zeigte sich die Tendenz, dass Frauen den Hitzeschmerz als unangenehmer empfanden und intensiver bewerteten als Männer. Dies kann bis zu einem gewissen Maße durch geschlechtsspezifische Unterschiede des systolischen Ruheblutdrucks erklärt werden, was zu einer Veränderung der Messwerte führen kann. Deswegen sollte bei einer Datenanalyse nicht nur die Werte in ihrer Gesamtheit, sondern immer auch die Werte der männlichen und weiblichen Probanden separat betrachtet werden.

Da in unserer Studie das Verhältnis Frauen/Männern 6:4 betrug, könnte dies zu einem Abweichen der Werte in negativere Bereiche geführt haben.

5.1.4 Einfluss des Blutdrucks

Wie oben bereits erwähnt, besteht ein Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und dem Schmerzempfinden. So sind hohe Blutdruckwerte mit einer Abnahme der Schmerzwahrnehmung verbunden. Die Mechanismen dieser hypertensionsbedingten Hypalgesie sind noch nicht vollständig erforscht, könnten aber darauf zurückzuführen sein, dass es zu einer anderen Opioid-Aktivität und zu Unterschieden in der Barorezeptor beeinflussten Schmerzregulation kommt. Auch dies ist ein Faktor, den man bei der Versuchsdurchführung beachten muss.

5.1.5 Einfluss des Alters

Studien haben gezeigt, dass es im Alter im Vergleich zu jungen Erwachsenen zu einer Abnahme des DNICs kommt. Die Wärmeschmerzschwelle steigt jedoch im mittleren Lebensalter an, wohingegen die DNIC-induzierte Schmerzschwelle im Alter gedämpft wird (Lariviere M, et al., 2007). Da in dieser Studie gemäß der bei depressiven Erkrankungen vorherrschenden Altersdurchschnitte verschieden alte Probanden gemessen wurden, kann auch dies einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben.

5.2. Physiologische Daten: Herzratenanalyse und Respiration

5.2.1 Einfluss der Stimulation auf das mittlere RR-Intervall (ms) (HF2)

Betrachtet man bei der mittleren Herzrate die Kurve für die Hitzeschmerzstimulation, so fällt auf, dass die Kurve bei 790ms anfängt und über den Verlauf des Stimulationszeitraumes abfällt. Das legt die Interpretation nahe, dass es zu Beginn der Stimulation zu einer Schutzreaktion mit Aktivierung des Sympathikus gekommen ist, was einem Anstieg der Herzfrequenz, also einer Verkürzung der RR-Intervalle, entspricht. Die im Verlauf auftretende Verkürzung des RR-Intervalls könnte den Stress des Organismus auf Grund des applizierten Reizes darstellen.

Sieht man sich die Kurven für Wärme- und Hitzestimulation an, fällt auf, dass die Kurve für Wärme über der Hitzekurve liegt. Rationalen Überlegungen zu Folge sollte die Lage der Kurven genau umgekehrt sein. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte die Administrationsfolge der einzelnen Stimulationsbedingungen sein: Im ersten Block wurde in der Reihenfolge Hitze, Wärme, Hitzeschmerz, im zweiten Block in der Reihenfolge

Hitze, Hitzeschmerz und Wärme stimuliert. Es lässt sich die Vermutung anstellen, dass dadurch, dass die Wärmestimulation im Anschluss an die Hitze- bzw. Hitzeschmerzstimulation erfolgte somit als wärmer und unangenehmer wahrgenommen wurde. Dagegen spricht, dass die Position der Thermode nach jeder Stimulationsbedingung wie im Methodenteil schon erläutert, verändert wurde. Umgekehrt kann aber vermutet werden, dass die Hitzesimulation als geringer empfunden wurde, da sie bei beiden Blöcken an erster Stelle stand und der Körper diese Stimulation somit auch im zweiten Block dank zehnminütiger Pause besser tolerierte.

Beiden Kurven ist jedoch gemein, dass es nach einem anfänglichen Abfall zu einem erneuten Anstieg kommt. Dies kann als eventuelle Potenzierung der administrierten Reize gedeutet werden, der danach folgende Abfall als die darauf folgende Adaptation an den Reiz.

Eine weitere Erklärung könnte auch die bestehende Erwartungshaltung der Probanden sein (siehe 5.2.1).

Auf Grund der geringen Stichprobenzahl dieser Studie kann jedoch aus den Ergebnissen nur in begrenztem Umfang eine Interpretation abgeleitet werden.

5.2.2 Einfluss der Stimulation auf den Mittelwert des Minimums der Herzfrequenz (BpM) (HF6)

Unter der Stimulation zeigte sich im Verlauf sowohl für Wärme, Hitze als auch Hitzeschmerz ein Anstieg der Mindestherzfrequenz. Vergleicht man die Kurven für Hitze und Hitzeschmerz mit der Kurve für Wärme, so fällt auf, dass es nicht zu einem kontinuierlichen Anstieg der Mindestherzfrequenz kommt, sondern in Minute drei bzw. vier ein Abfall derselben mit erneutem Anstieg erfolgt.

Insgesamt kann der Anstieg der Mindestherzfrequenz jedoch als sympathikusinduzierte Stressreaktion gedeutet werden.

5.2.3 Einfluss der Stimulation auf die Mittelwerte der Hochfrequenz-Bandleistung (HF14)

Wie bereits erwähnt ist die Hochfrequenzbandleistung ein Maß für die parasympathisch vermittelte Herzfrequenzveränderung. Die gewonnenen Daten sprechen für eine zeitliche Veränderung des Parasympathikuseinflusses. Der Abfall zu Beginn der Stimulation zeigt, dass der Einfluss des Parasympathikus abnimmt, was durch eine Stressreaktion induziert sein kann. Jedoch kommt es unter Hitze- und Hitzeschmerzapplikation zu einem erneuten Anstieg, was als Versuch der Gegenregulation interpretierbar ist.

Zusammenfassend zeigt sich, dass unter allen Stimulationsbedingungen ein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit auf die mittlere Herzfrequenz ($p=0,004$; Reduktion), die mittlere Mindestherzfrequenz ($p=0,007$; Anstieg) und die Hochfrequenzbandleistung ($p=0,022$; Reduktion) existiert. Zwischen den Faktoren Zeit und Stimulationsart konnte jedoch keine signifikante Wechselwirkung bei den elektrophysiologischen Parametern festgestellt werden. Dies lässt insbesondere im Hinblick auf den Hitzeschmerz keine eindeutige Aussage zu. Zum einen erfolgen hierbei Limitationen durch das geringe Probandenkontingent sowie die kurze Messdauer. Zum anderen liegen die applizierten Reize nahe beieinander (-3°C , -1°C und $+1^{\circ}\text{C}$). Jedoch zeigt sich eine sehr stabile subjektive Antwort was Schmerz ist und was nicht.

Bezüglich der Stimulationsdauer stellt sich die Frage, ob eine länger andauernde Stimulation von den Probanden als stressvoller empfunden werden würde. Bei einem über längere Zeit applizierten Wärmestimulus könnte es zu einer eindeutigen Adaptation kommen. Eine über einen längeren Zeitraum applizierte Hitzeschmerzstimulation könnte zu signifikanteren Ergebnissen bei über den Zeitraum zunehmendem Stress führen. Andererseits ist zu diskutieren, ob es unter kontrollierten Stimulationsbedingungen bei Hitzestimulation zu einer Adaptation kommt, obwohl es bei gesunden Menschen experimentell eher zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren kommt.

So wäre es für künftige Studien interessant, die von uns durch unsere Untersuchungen gewonnenen Hypothesen bezüglich des verlängerten Messzeitraums und des Hitzeschmerzempfindens mit einem größeren Probandenkontingent zu überprüfen.

6 Zusammenfassung

6.1 Fragestellung

Schmerzen als Symptom, wie auch eine veränderte Schmerzwahrnehmung, sind ein häufiges Problem bei Patienten mit psychischen Störungen. Da die Studienlage hinsichtlich eines pathophysiologischen Erklärungsmodells unbefriedigend ist, war es Ziel dieser Arbeit, ein Stimulationsmodell zur Erfassung der Auswirkungen klinischer Studien auf elektrophysiologische Parameter zu evaluieren.

Um den klinischen Schmerz möglichst genau zu erfassen, ohne den Probanden dabei zu schädigen, wurde das tonische Hitzeschmerzmodell gewählt. Dieses ermöglicht durch Applikation pulsierender Hitze auf Grund Summierung einzelner Hitzepulse, dass ein tonischer Hitzeschmerz hervorgerufen werden kann. Im Gegensatz zu konstant administrierter Hitze werden Gewebeschäden vermieden und es liegt eine gute Kontrollierbarkeit des administrierten Reizes vor.

6.2 Methoden

Zur Erfassung wurde Messmethoden des subjektiven Schmerzempfindens und zur Erfassung elektrophysiologischer Parameter (SUEmpathy 100) verwendet.

Es wurde eine Längsschnittuntersuchung an 15 gesunden erwachsenen Probanden (dabei 9 weiblich, Alter 33 +/- 8 Jahre) unter tonischer Wärme-, Hitze- und Hitzeschmerzstimulation über jeweils fünf Minuten durchgeführt. Jeder tonische Hitzestimulus setzte sich aus einer Abfolge kleiner Hitzepulse zusammen, welche mit einer konstanten Frequenz von 30/min und einer Amplitude von 1,3 °C festgelegt waren. Durch ein Absenken um -1°C bzw. -3°C unter die individuell festgelegte Schmerzschwelle wurden die Stimulationsbedingungen Hitze bzw. Wärme erzielt, durch ein Anheben der Temperatur um +1°C über die individuell festgelegte Schmerzschwelle der Hitzeschmerz hervorgerufen.

An Hand des Programms SUEmpathy 100 wurden während der Versuche 16 elektrophysiologische Parameter zur Herzratenvariabilität sowie zur Respiration aufgezeichnet. Für die erhobenen Daten wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Faktoren Zeit und Stimulationsart durchgeführt. Nach jedem Versuchsdurchgang wurden

die subjektiven Empfindungen mittels einer Ratingskala auf ihre Intensität und Aversivität beurteilt.

6.3 Resultate

Bei den subjektiven Messwerten des Intensitäts- und Aversivitätsratings fand sich ein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit (Intensität: $p=0,001$, Aversivität: $p=0,021$).

Bei den elektrophysiologischen Parametern zeigte sich bei Betrachtung aller Stimulationsbedingungen ein signifikanter Einfluss der Zeit auf die mittlere Herzfrequenz ($p=0,004$: Reduktion), die mittlere Mindestherzfrequenz ($p=0,07$: Anstieg) und die Hochfrequenz-Bandleistung ($p=0,022$: Reduktion). Ein Einfluss dieses Faktors auf die Respiration konnte nicht festgestellt werden.

Signifikante Wechselwirkungen zwischen Zeit und Stimulationsart zeigten sich bei keinem dieser Werte.

Insgesamt zeigt sich jedoch eine sehr stabile subjektive Antwort was Schmerz ist und was nicht, was an Hand der physiologischen Parameter nicht eindeutig unterschieden werden kann.

Zusammenfassend kann man sagen, dass aus den Ergebnissen dieser Pilotstudie aufgrund der geringen Stichprobenzahl, des explorativen Charakters und möglicher anderer Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Erwartungsangst, Raumtemperatur etc., nur eingeschränkte Interpretationen abgeleitet werden können. Dennoch deuten die an der gesunden Stichprobe erhobenen Ergebnisse auf replizierbare Tendenzen hin. So zeigte sich unter Wärme-/Hitze-/Hitzeschmerzstimulation eine Reduktion des RR-Intervalls im Rahmen des Anstiegs der mittleren Herzfrequenz sowie ein Anstieg der Mindestherzfrequenz über die Zeit. Der Befund einer reduzierten Hochfrequenzbandleistung könnte für eine zeitliche Veränderung des Parasympathikuseinflusses sprechen. Eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit und Stimulationsart konnte bei den elektrophysiologischen Parametern jedoch nicht festgestellt werden, so dass besonders bezüglich des Hitzeschmerzes keine eindeutige Aussage getroffen werden kann. Ebenso ergaben sich für die Respirationsrate keine Signifikanzen, möglicherweise weil diese gemessen an den verhältnismäßig geringen Stimulationsreizen zu ungenau ist. Lediglich bei den subjektiven Einschätzungen der Probanden an Hand der oben genannten Rating-Skalen zeichneten sich eine Zunahme der empfundenen Intensität bei Hitzeschmerz und eine Abnahme bei Wärme und Hitze über die Zeit ab.

Auf Grund der Ergebnisse steht die tonische Schmerzstimulation als reliables und auch valides Schmerzmodell für weiterführende Studien an Patienten mit psychischen Störungen zur Verfügung. Allerdings lässt sich auch sagen, dass auf Grund der geringen Stichprobenzahl, des explorativen Charakters und anderen möglichen Einflussfaktoren nur eine eingeschränkte Interpretation der Ergebnisse abgeleitet werden konnte.

6.4 Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit wurde eine Grundlage zur Messung der Schmerzphysiologie gelegt. Es zeigte sich eine deutliche subjektive Differenzierung zwischen Schmerz und Nicht-Schmerz. Auch bei der Herzratenanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Stimulationsart und dem Faktor Zeit.

Auf Grund der Ergebnisse steht die tonische Schmerzstimulation als reliables und auch valides Schmerzmodell für weiterführende Studien an Patienten mit psychischen Störungen zur Verfügung.

Da vor allem chronischer Schmerz und Depression eng verknüpft zu sein scheinen, können die gewonnen Ergebnisse dazu genutzt werden, dieses Phänomen weiter zu erforschen.

7 Literaturliste

Chervero, F., Jensen, T.: Endogenous Pain Modulation, Chapter 13: Descending Inhibitory Systems. Pain, Handbook of Clinical Neurology Series, Vol. 81, 179-192 (2006)

Chen, A., Dworkin, S., Haug, J., Gehring, J.: Human pain responsivity in a tonic pain model: Psychological determinants. Pain, 37:143-160 (1989)

Danziger, N., Rozenberg, S., Bourgeois, P., Charpentier, G., Willer, J.C.: Depressive effects of segmental and heterotopic application of transcutaneous electrical nerve stimulation and piezo-electric current on lower limb nociceptive flexion reflex in human subjects. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 79(2):191-200 (1998)

Defrin, R., Ohry, A., Blumen, N., Urca, G.: Sensory determinants of thermal pain. Brain, 125(Pt3):501-510 (2002)

Dworkin, R., Clark, W., Lipsitz, J.: Pain responsivity in major depression and bipolar disorder. Psychiatry Research 56, 173-181 (1995)

Edwards, R., Fillingim, R.B.: Ethnic differences in thermal pain responses. Psychosomatic Medicine, 61(3):346-354 (1999)

Edwards, R., Smith, M., Stonerock, G., Haythornthwaite, J.: Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain. Clinical Journal of Pain, 22(8):730-737 (2006)

Fährnrich, E., Linden, M.: Reliability and validity of the Visual Analogue Scale (VAS). Pharmacopsychiatria 15(3):90-4 (1982)

France, C.R., Suchowiecki, S.: A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. Pain, 81(1-2):77-84 (1999).

France, C.R., France, J.L., al'Absi, M., Ring, C., McIntyre, D.: Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. Pain, 99(3):459-463 (2002)

French, D.J., France, C.R., France, J.L., Arnott, L.F.: The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. Pain, 114(3):358-363 (2005)

Huber, M., Bartling, J., Pachur, D., Woikowsky-Biedau, S., Lautenbacher, S.: EEG responses to tonic heat pain. Experimental Brain Research, 173(1):14-24 (2006)

Katz, J., Melzack, R.: Measurement of pain. The Surgical Clinics of North America., 79(2):231-52 (1999)

Kelly, KG., Cook, T., Backonja, MM.: Pain rating at the thresholds are necessary for interpretation of quantitative sensory testing. *Muscle & Nerve*, 32(2):179-184 (2005)

Kunz, M., Scholl, K., Schu, U., Lautenbacher, S.: GABAergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): A test by use of lorazepam. *Exp Brain Res.*, 175(2):363-371 (2006)

Lautenbacher, S., Möltner, A., Strian, F.: Psychophysical features of the transition from pure heat perception to heat pain perception. *Perception & Psychophysics*, 52:685-690 (1992)

Lautenbacher, S., Roscher, S., Strian, D., Fassbender, K., Krumrey, K., Krieg, J.-Ch.: Pain Perception in Depression: Relationships to Symptomatology and Naloxone-Sensitive Mechanisms. *Psychosomatic Medicine*, 56:345-352 (1994)

Lautenbacher, S., Roscher, S., Strian, F.: Tonic pain evoked by pulsating heat: temporal summation mechanisms and perceptual qualities. *Somatosensory and Motor Research*, 12 (1):59-70 (1995)

Lautenbacher, S., Sernal, J., Schreiber, W., Krieg, J.-Ch.: Relationship Between Clinical Pain Complaints and Pain Sensitivity in Patients With Depression and Panic Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 61:822-827 (1999)

Lautenbacher, S.: Die Psychobiologie der Schmerzhemmung. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28(4):235-241 (1999)

Mitchell, L., MacDonald, R., Brodie, E.: Temperature and the Cold Pressor Test. *The Journal of Pain*, Vol 5, No 4, 223-238 (2004)

Mueck-Weymann, M., Moesler, T., Joraschky, P., Rebensburg, M., Agelink, M.: Depression Modulates Autonomic Cardiac Control: A Physiopsychological Pathway Linking Depression and Mortality? *German Journal of Psychiatry*, 5:67-69 (2002)

Mylius, V., Kunz, M., Schepelmann, K., Lautenbacher, S.: Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosensory and Motor Research*, 22(3):207-211 (2005)

Parati, G., Rienzo, M.: Determinants of heart rate and heart rate variability. *Journal of Hypertension*, 21:477-480 (2003)

Perini, R., Veicsteinas, A.: Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *European Journal of Applied Physiology*, 90:317-325 (2003)

Pfab, F., Valet, M., Sprenger, T., Toelle, T., Athanasiadis, G., Behrndt, H., Ring, J., Darsow, U.: Short-Term Alternating Temperature Enhances Histamin-Induced Itch: A Biphasic Stimulus Model. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(12):2673-2678 (2006)

Price, D., McHaffie, J., Stein, B.: The Psychophysical Attributes of Heat-Induced Pain and Their Relationships to Neural Mechanisms. *Journal of Cognitive Neuroscience*, Vol. 4, No. 1 (1992)

Raak, R., Wallin, M.: Thermal Thresholds and Catastrophizing in Individuals with Chronic Pain after Whiplash Injury. *Biological Research for Nursing*, 8(2):138-46 (2006)

Rainville, P., Feine, J., Bushnell, M., Duncan, G.: A Psychophysical Comparison of Sensory and Affective Responses to Four Modalities of Experimental Pain. *Somatosensory and Motor Research*, Vol. 9, No. 4, 265-277 (1992)

Rhudy, J., Meagher, M.: Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 84, 65-75 (2000)

Rhudy, J., Meagher, M.: The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 14:241-245 (2001)

Roby-Brami, A., Bussel, B., Willer, J.C., Le Bars, D.: An electrophysiological investigation into the painrelieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. Probable involvement of a supraspinal loop. *Brain*, 110(Pt6):1497-1508 (1987)

Sarlani, E., Farooq, N., Greenspan, J.D.: Gender and laterality differences in thermosensation throughout the perceptible range. *Pain*, 106(1-2):9-18 (2003)

Sheffield, D., Biles, P.L., Orom, H., Maixner, W., Sheps, D.S.: Race and sex differences in cutaneous pain perception. *Psychosomatic Medicine*, 62(4):517-523 (2000)

Stauss, Harald: Heart rate variability. *American Journal of Physiology*, 285:927-931 (2003)

Strigo, I.A., Carli, F., Bushnell, M.C.: Effect of ambient temperature on human pain and temperature perception. *Anesthesiology*, 92(3):699-707 (2000)

Talbot, J., Duncan, G., Bushnell, M., Boyer, M.: Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain*, 30(2):221-232 (1987)

Willer, J., Roby, A., Le Bars, D.: Psychophysical and Electrophysiological Approaches to the Pain-Relieving Effects of Heterotopic Nociceptive Stimuli. *Brain*, Vol. 107, No. 4, 1095-1112 (1984)

Willer, J., De Broucker, T., Le Bars, D.: Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Journal of Neurophysiology*, 62(5):1028-1038 (1989)

Willer, J., Le Bars, D., De Broucker, T.: Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *European Journal of Pharmacology*, 182(2):347-355 (1990)

Woolf, C., Doubell, T.: The pathophysiology of chronic pain – increased sensitivity to low threshold A β -fibre inputs. *Current Opinion in Neurobiology*, 4:525-534 (1994)

Zieglänsberger, W., Tölle, T.: The pharmacology of pain signalling. *Current Opinion in Neurobiology*, 3:611-618 (1993)

8 Anlagen

8.1 Bf-S

Station: **Datum:**

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name: _____

Mädchenname: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Alter: _____ Jahre

Beruf: _____ Geschlecht: m/w

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie ohne lange zu überlegen welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder -noch“. Lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

	eher		eher		weder-noch
1.		frisch		matt	
2.		teilnahmslos		teilnahmsvoll	
3.		froh		schwermütig	
4.		erfolgreich		erfolglos	
5.		gereizt		friedlich	
6.		entschlußlos		entschlußfreudig	
7.		lustig		weinerlich	
8.		gutgelaunt		verstimmt	
9.		appetitlos		appetitfreudig	
10.		gesellig		zurückgezogen	
11.		minderwertig		vollwertig	
12.		entspannt		gespannt	
13.		glücklich		unglücklich	
14.		scheu		zugänglich	
15.		sündig		rein	
16.		sicher		bedroht	
17.		verlassen		umsorgt	
18.		ausgewogen		innerlich getrieben	
19.		selbstsicher		unsicher	
20.		elend		wohl	
21.		beweglich		starr	
22.		müde		ausgeruht	

23.		zögernd		bestimmt	
24.		ruhig		unruhig	
25.		schwunglos		schwungvoll	
26.		nutzlos		unentbehrlich	
27.		schwerfällig		lebhaft	
28.		überlegen		unterlegen —	

8.2 B-L

Inst: Stat: Datum: Wt:
 I-Nr: ICD-Nr: Uhrzeit: V IQ:

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name: Mädchenname: Vorname:
 Beruf:

Bitte, füllen Sie diese Beschwerdenliste sorgfältig aus. Machen Sie ein Kreuz in eine der vier Spalten rechts entsprechend der Stärke Ihrer Zustimmung bzw. Ablehnung! Beantworten Sie alle Punkte, lassen Sie keinen aus!

Ich leide unter folgenden Beschwerden:**Stark mäßig kaum gar nicht**

1. Kloßgefühl, Engigkeit oder Würgen im Hals
2. Kurzatmigkeit
3. Schwächegefühl
4. Schluckbeschwerden
5. Stiche, Schmerzen oder Ziehen in der Brust
6. Druck- oder Völlegefühl im Leib
7. Mattigkeit
8. Übelkeit
9. Sodbrennen oder saures Aufstoßen
10. Reizbarkeit
11. Grübeleien
12. Starkes Schwitzen
13. Kreuz- oder Rückenschmerzen
14. Innere Unruhe
15. Schweregefühl bzw. Müdigkeit in den Beinen ..
16. Unruhe in den Beinen
17. Überempfindlichkeit gegen Wärme

-
18. Überempfindlichkeit gegen Kälte
 19. Übermäßiges Schlafbedürfnis
 20. Schlaflosigkeit
 21. Schwindelgefühl
 22. Zittern
 23. Nacken- oder Schulterschmerzen
 24. Gewichtsabnahme

8.3 D-S

CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum	_____ _____ _____	D-S Depressivitäts-Skala
--	-------------------------	---

Anleitung

Lesen Sie bitte die folgenden Sätze. Entscheiden Sie bei jeder Feststellung, ob sie für Sie zutrifft oder nicht. Machen Sie ein Kreuz **in eines der vier Kästchen** rechts entsprechend der Stärke Ihrer Zustimmung bzw. Ablehnung. Füllen Sie den Bogen sorgfältig und möglichst schnell **selbständig** aus. Lassen Sie keinen Satz aus!

	trifft ausgesprochen zu	trifft überwiegend zu	trifft etwas zu	trifft gar nicht zu
1. Ich habe Freude an den verschiedensten Spielen und Freizeitbeschäftigungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Kritik verletzt mich stärker als früher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. In letzter Zeit bin ich sehr ängstlich und schreckhaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich weine leicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich habe Angst, den Verstand zu verlieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich fühle mich niedergeschlagen und schwermütig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich kann das, was ich lese, nicht mehr so gut verstehen wie früher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Am liebsten würde ich mir das Leben nehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Morgens fühle ich mich besonders schlecht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich habe zu anderen Menschen keine innere Beziehung mehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich fühle, daß ich nahe daran bin zusammenzubrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich habe ständig Angst, daß ich etwas Falsches sagen oder tun könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich bin jetzt viel weniger am Liebesleben interessiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Oft fühle ich mich einfach miserabel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich komme beim besten Willen nicht mit den kleinsten Gedankenschritten voran	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich habe keine Gefühle mehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen beantwortet haben!				
Score D				
<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>				

8.4 BDI

BDI

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

- ☐ Ja
- ☐ Nein

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Subtotal Seite 2

_____ Subtotal Seite 1

_____ Summenwert

8.5 MPI

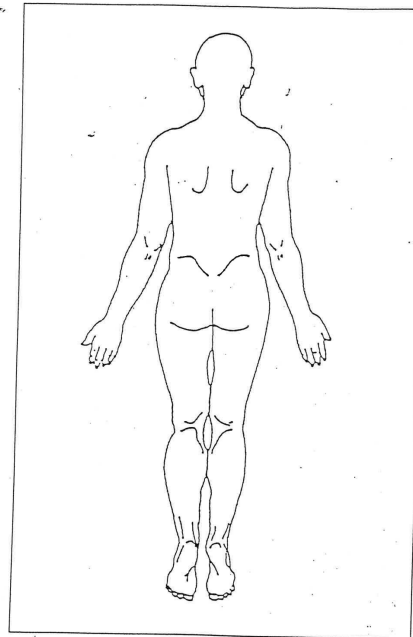
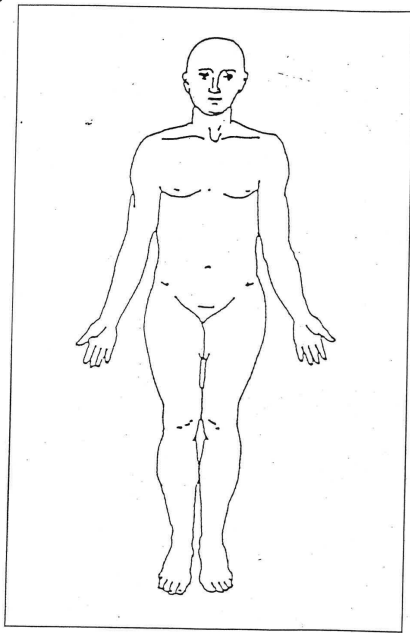
MPI Schmerzfragebogen (c)

Untersucher	_____
Name	_____
Vorname	_____
Alter	_____
Geschlecht	_____
Medikation	_____

Erläuterungen zum Fragebogen

In diesem Fragebogen sollen Sie über die Schmerzen Auskunft geben, die Sie in den letzten 6 Monaten hatten. Sie sollen angeben, wo die Schmerzen auftreten, und wie stark bzw. unangenehm die Schmerzen sind. Beziehen Sie sich nur auf solche Empfindungen, die Sie eindeutig als Schmerz bezeichnen können und nicht auf andere unangenehme, störende oder quälende Empfindungen wie z.B. Übelkeit, Schwindelgefühle, Beklemmungen, usw.. Im Zweifelsfall versuchen Sie sich an Situationen zu erinnern, in denen Sie eindeutig Schmerzen hatten (z.B. bei Verletzungen) und nehmen Sie diese Schmerzen zum Vergleich.

Markieren Sie in den beiden folgenden Körperschemata alle Stellen, wo Sie in diesem Moment Schmerzen haben. Machen Sie hierfür ein Kreuz an der Stelle. Versuchen Sie bitte diese Stelle so präzise wie möglich zu markieren. Wenn Sie mehrere Stellen markiert haben, numerieren Sie bitte diese Stellen durch, um nachfolgende Fragen beantworten zu können.



Jeder dieser Stellen sind drei Fragen zugeordnet:

1. Sie werden gefragt, ob Sie die Ursache des Schmerzes kennen. Wenn ja, sollen Sie die Ursache benennen.
2. Dann sollen Sie angeben, wie stark der Schmerz in diesem Moment ist. Machen Sie hierfür ein Kreuz auf der Linie zwischen den Endpunkten "sehr schwacher Schmerz" und "sehr starker Schmerz" entsprechend der Stärke ihres Schmerzes.
3. Dann sollen Sie angeben, wie unangenehm der Schmerz in diesem Moment ist. Machen Sie hierfür ein Kreuz auf der Linie zwischen den Endpunkten "kaum unangenehmer Schmerz" und "unerträglicher Schmerz" entsprechend der Erträglichkeit ihres Schmerzes.

Wenn die Unterscheidung zwischen der Stärke und der Erträglichkeit von Schmerzen für Sie nicht einleuchtend ist, denken Sie bitte an folgendes: Starke, aber sehr kurze Schmerzen können leicht erträglich oder wenig unangenehm sein, während ein leichter Dauerschmerz quälend werden kann. Starke Schmerzen, die Sie kontrollieren können indem Sie ein Schmerzmittel nehmen oder das betroffene Körperareal kühlen, sind manchmal leichter erträglich oder weniger unangenehm als ein leichter Schmerz, gegen den Sie kein Gegenmittel wissen. Häufig sind auch starke Schmerzen, deren Ursache Sie kennen, leichter erträglich und weniger unangenehm als ein neuer, Ihnen unbekannter Schmerz.

Frage 1: Benennen Sie die Ursache Ihrer Schmerzen für:

- | | |
|-----------------|---------|
| Schmerzpunkt 1 | : |
| Schmerzpunkt 2 | : |
| Schmerzpunkt 3 | : |
| Schmerzpunkt 4 | : |
| Schmerzpunkt 5 | : |
| Schmerzpunkt 6 | : |
| Schmerzpunkt 7 | : |
| Schmerzpunkt 8 | : |
| Schmerzpunkt 9 | : |
| Schmerzpunkt 10 | : |

8.6 Numerische Ratingskala

0 keine Reizung spürbar

10

20

30

40

50 Reizung wird als Schmerz wahrgenommen, ist aber gut tolerierbar

60

70

80

90

100 Schmerz ist nicht mehr tolerierbar

9 Anhang

9.1 Lebenslauf

Wiencke, Esther; geb. 12.09.1980; Hirschau

Schulische Ausbildung

1987–1989	Luitpold-Schule, Amberg
1989–1991	Albert-Schweizer-Schule, Amberg
1991–1996	Erasmus-Gymnasium, Amberg
1996–1997	Grant High School, Louisiana, USA
1997–2000	Erasmus-Gymnasium, Amberg

Akademische Laufbahn

2000–2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
2003–2008	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität, Marburg

Berufserfahrung

2008–2010	Clenia Klinik Schlössli AG, Oetwil am See, Schweiz
2010–2011	Uniklinik Balgrist, Paraplegikerzentrum, Zürich, Schweiz

9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Regensburg

Baumann, Hees, Kalbitzer, Kunz, Löffler, Mallow, Minuth, Schmädel, Schneuwly, Steinem, Wolfbeis, Wrobel.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren

Baum, Becker, Boudriot, Christiansen, Czubyko, Ellenrieder, Gerdes, Gotzen, Griss, Grzeschik, Gudermann, Jerrentrup, Jungclas, Kill, Krieg, Krause, Kroll, Lenz, Maier, Moll, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Schäfer, Schmidt, Schofer, Schrader, Stiller, Vogelmeier, Wagner, Weiler, Werner, Wulf, Zimmermann.

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Huber für die interessante Aufgabenstellung, sowie die vielfältige Unterstützung durch immerwährende Diskussionsbereitschaft, Anregungen und, soweit notwendig, Diplomatie. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Stefan Lautenbacher, welcher, durch seinen fachkundigen Rat zum Entstehen des Projektes beigetragen hat.

Den Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, allen voran Herrn Dr. med. Stefan Gebhard sowie Herrn Frank Lohmüller, sei für die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei der Planung und dem Aufbau der Apparatur sowie bei der Veröffentlichung der Ergebnisse herzlich gedankt.

Ein sehr herzlicher Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder, meinen Großeltern, meinem Partner sowie Elke Fontana die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Psychophysiologische Untersuchungen zum tonischen Hitzeschmerzmodell" in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie unter der Leitung von PD Dr. med. Martin Huber mit Unterstützung von Dr. med. Stefan Gebhardt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde als Abstract in „Der Nervenarzt“, Band 78 (2), Nov.2007, veröffentlicht sowie als Poster auf dem DGPPN 2007 vorgestellt.

Uster, 20.05.11

Esther Wiencke